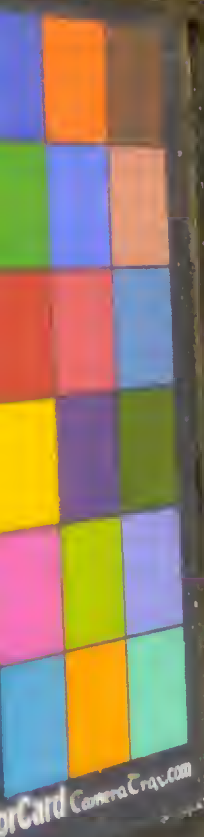


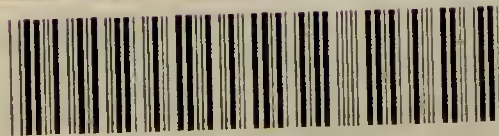
Die

Arzneimittel-Synthese

auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung

von

Dr. Sigmund Fränkel





Die

Arzneimittel-S

auf Grundlage der

Beziehungen zwischen chemischem Au

Für Aerzte und Ch

von

Dr. Sigmund Fränk



Berlin.
Verlag von Julius S

Die

Arzneimittel-Synthese

auf Grundlage der

Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung.

Für Aerzte und Chemiker

von

Dr. Sigmund Fränkel,

Docent für medicinische Chemie an der Wiener Universität.



Berlin.

Verlag von Julius Springer.

1901.



Kgl. Universitäts-Druckerei von H. Stürtz in Würzburg

INHALTS-VERZEICHNISS.

EINLEITUNG.

Die Pharmakologie hat in der zweiten Hälfte des ablaufenden Jahrhunderts eine eigenartige Vermehrung des Arzneischatzes erfahren. Hatten die früheren Jahrhunderte Heilmittel verschiedenster Art auf Grund der Empirie der verschiedensten Völker gehabt, Heilmittel anorganischer und organischer Natur, so hatten die letzten Jahrhunderte sich besonders mit steigender Erkenntnis der anorganischen Körper, namentlich im iatrochemischen Zeitalter, viele anorganische Substanzen, vor allem Metallsalze, als neuen Zuwachs für die Therapie geschaffen. Es erstand aber gleichsam eine neue Arzneimittellehre in dem Momente, als man nicht nur auf Grund von Empirie und Aberglauben und Ueberlieferung die Droguen benützte, sondern durch das Bemühen der Chemiker die Droguen selbst einer Untersuchung in der Richtung unterwarf, dass man ihre wirksamen Bestandtheile zu isoliren sich bestrebte. Mit der Entdeckung der reinen Pflanzenalkaloide war der erste grosse Fortschritt gemacht, welcher zeigte, dass nicht die chemisch aus verschiedensten Substanzen bestehende Drogue, sondern ein oder mehrere chemische Individuen die Träger der einer Drogue eigenthümlichen Wirkung waren. Diese Erkenntniss musste dazu führen, mit der oft auf Aberglauben beruhenden Ueberlieferung zu brechen und so eine grosse Reihe von Droguen aus der Benützung auszuschalten. Die Reindarstellung chemischer Individuen bedeutete aber auch einen grossen Fortschritt in dem Sinne, als man nunmehr die eigentlich wirksamen Substanzen selbst genau dosiren konnte, was ja bei dem wechselnden Gehalt der Droguen an wirksamen Bestandtheilen bis zu diesem Zeitpunkte eine Sache der Unmöglichkeit war. Die physiologische Untersuchung der aktiven Principien gab nun Aufschluss über die reine Wirkung des Mittels. Man konnte auf diese Weise auch eine Reihe von Nebenwirkungen und unangenehmen Eigen-

schaften, die sich auf Geschmack und Geruch bezogen, ausschalten, wenn diese Nebenwirkungen nicht dem wirksamen Bestandtheil, sondern anderen an der Grundwirkung der Drogue nicht betheiligten Körpern zukamen. Das Studium der Konstitutionen der als wirksam erkannten organischen Körper musste dazu führen, Versuche anzustellen, auf synthetischem Wege dieselben Körper aufzubauen. Dieser einen grossen Richtung der synthetischen Chemie der Arzneimittel folgte aber bald eine theoretisch ungleich wichtigere, die wohl zum grossen Theile ihren Ursprung darin gefunden hat, dass man bei dem damaligen und bei dem gegenwärtigen Stande der synthetischen Chemie so komplicirte Körper, wie die meisten Pflanzenalkaloide und andere Bestandtheile der wirksamen Droguen sind, auf synthetischem Wege aufzubauen nicht vermochte. Man versuchte nun, zu erkennen, auf welchem Theile des Moleküles die Wirkungen der Substanzen beruhen und von diesem Gesichtspunkte aus analog konstituirte Körper aufzubauen, in der Voraussicht, dass die analoge Konstitution eine analoge physiologische Wirkung im Organismus den Körpern verleihen müsse. Solche Bemühungen haben den Gedanken zur natürlichen Voraussetzung, dass die physiologische Wirkung der Körper ausser von bestimmten physikalischen Verhältnissen in erster Linie von dem chemischen Aufbau abhängt. Hierbei muss man auch den Umstand berücksichtigen, dass man nicht zu einer sklavischen Nachahmung der Konstitution der natürlichen Arzneimittel gezwungen ist. Sind doch die von der Natur gegebenen Substanzen nicht von dem teleologischen Gesichtspunkte aufzufassen, als ob sie in der Pflanze zu dem Zwecke entstünden, damit sie der Mensch als Arzneimittel erkenne und benütze, sondern unter den so mannigfaltigen, in der Pflanzenwelt vorkommenden chemischen Körpern hat die Jahrtausende alte Empirie einige wenige zu finden vermocht, welche physiologische Eigenschaften zeigten und unter diesen wenigen einige gefunden, die als Arzneimittel verwerthbar sind. Naturgemäss sind nun diese in der Natur vorkommenden Substanzen in der Pflanze Produkte, die eine bestimmte Rolle im Leben und in der Anatomie dieser Organismen spielen.

Wenn wir sie aber als Arzneimittel benützen, so thun wir es in dem Bewusstsein, dass wir bestimmte, im Molekül dieser Substanzen vorkommende Gruppirungen für unsere Zwecke ausnützen, und dass nicht das gesammte Molekül dieser in der Natur vorkommenden chemischen Individuen an der Wirkung betheiligt sein muss, weil diese Körper nicht nach Gründen der Zweckmässigkeit als Arzneimittel von der Natur aufgebaut sind. Wenn wir einen chemischen Körper, der

als Arzneimittel dienen soll, aufbauen, so schaffen wir in demselben nur wirksame Gruppirungen oder wir lagern Gruppen an, um die zu starke Wirkung der Grundsubstanz abzuschwächen. In den natürlich vorkommenden Arzneimitteln hingegen, welche ja nicht nach dem Plane aufgebaut sind, als solche zu dienen, sondern deren durch pflanzenphysiologische Gründe bestimmte chemische Aufbau zufällig sich auch in der Therapie verwerthen lässt, kann wohl der ganze Körper als solcher an der Wirkung betheiligt sein, es kann aber, und das wird wohl der häufigere Fall sein, nur von einem Theile des grossen Moleküles der pharmakologische Effekt abhängen. Anderseits muss die vorhandene wirksame Gruppirung nicht die bestmögliche sein. Wir sind also daher gar nicht darauf angewiesen, um jeden Preis auf synthetischem Wege den in der Natur vorkommenden Körper zu schaffen, sondern es genügt, wenn wir Substanzen erhalten, die in der Wirkung mit den natürlich vorkommenden, die uns als Exemplum trahens dienen, identisch sind und dies kann geschehen, wenn unsere pharmakologischen Studien und Spekulationen, welche sich auf die physiologischen Effekte der Abbauprodukte stützen, uns über den Bau der eigentlich wirksamen Gruppen aufklären.

Eine grosse Bereicherung unserer Erkenntnis trat mit dem ungeahnten Aufschwunge der synthetischen organischen Chemie ein, als man sich, hauptsächlich ausgehend von der Erkenntniss der Wirkung einfach gebauter Substanzen, bemühte, durch physiologische Untersuchung ganzer Körperklassen, die auf synthetischem Wege gewonnen wurden, in diesen Klassen einzelne Individuen zu finden, die als Arzneimittel wegen ihrer Eigenschaften verwerthbar waren. Je mehr nun Kenntnisse dieser Art sich erweiterten, je eingehender nun unsere Erfahrungen über die Wirkung einzelner Gruppirungen sich gestalteten, desto mehr war der Weg vorbereitet, den Chemiker und Pharmakologen der neuesten Zeit mit sichtlich so grossem Erfolge betreten haben, der Weg des planmässigen Aufbauens und Findens neuer Körper mit pharmakologisch verwerthbaren Eigenschaften, welche als Arzneimittel therapeutische Verwendung finden sollten. Es zeigte sich nun bald, dass hier ein bedeutender Unterschied in den Resultaten eintreten musste zwischen den Forschungen, welche die erste Hälfte des 19. Jahrhunderts charakterisirten und die sich darauf bezogen, aus den wirksamen Droguen den wirksamen Bestandtheil, das aktive Princip, zu isoliren und der neuen Richtung, welche nicht etwa das in der Natur Vorhandene suchte und nachahmte, sondern Neues, in der Natur nicht Vorhandenes auf Grund von Erfahrungen und Spekulationen schuf.

Diese Richtung musste nun ganze Körperklassen, eine Reihe von analog gebauten Individuen schaffen, Körper, die in ihrer Grundwirkung mit einander übereinstimmten und denen durch synthetische Processe eine Reihe von Nebenwirkungen benommen wurden. Das Resultat dieser Richtung war eine Unzahl von wirkenden Substanzen und erst die therapeutische Erfahrung konnte aus jeder Klasse wirkender Körper dasjenige Individuum heraussuchen, welches als bester Träger der charakteristischen Wirkung mit möglichst wenig schädlichen Nebeneigenschaften als eigentliches Arzneimittel Verwendung finden konnte. War man bis zu diesem Zeitpunkte darauf angewiesen, nur mit dem von der Natur Gebotenen in der Arzneitherapie vorlieb zu nehmen, so bot sich nun eine fast unendliche Fülle von Möglichkeiten, über die Natur hinausgehend, Neues zu schaffen.

Wie der Künstler als sein Ziel nicht etwa die sklavische Nachahmung der Natur, welche die Kunst zur einfachen Reproduktion herabwürdigen würde, ansieht, sondern seine subjektive Anschauung vom Schönen benützt, um neues Schöne, welches die Natur in dieser Form nicht gerade bietet, aus sich heraus zu schaffen, wohl unter der Benützung des Natürlichen, aber in einer neuen, dem Künstler eigenthümlichen Art der Darstellung, so muss auch der synthetische Chemiker neue Körperklassen in der Weise schaffen, dass er, angeregt durch die Wirkungen in der Natur vorkommender Körper und geleitet von seiner chemischen Erkenntniss über die wirksamen Gruppirungen in solchen Substanzen, neue Körperklassen darstellt, zum Theile wohl auf Spekulation basirend, gleich wie der Künstler auf der Betrachtung des ihm subjektiv schön Erscheinenden.

Doch war hier für den Chemiker, welcher physiologisch wirksame Körper aufgebaut hatte, auf Grundlage von wirklicher Erkenntniss oder von Spekulation, ein natürliches Kriterium in der therapeutischen Erfahrung am Krankenbette gegeben, eine Erfahrung, die von tausenden Aerzten in den verschiedensten Ländern und unter den verschiedensten Bedingungen gesammelt, nur dem wirklich Guten und Brauchbaren zum endlichen Siege verhelfen konnte.

Wurde nun mit steigender Erkenntniss eine neue wirksame Körperklasse mit werthvolleren Eigenschaften in derselben therapeutischen Richtung erschlossen, als es die bisher verwendete Substanz war, so musste der anfänglich gut verwerthbare Körper dem besseren im Wettkampfe unterliegen. Dieses Ringen und Schaffen förderte diese neue Richtung in so überraschender Weise, dass die synthetisch gewonnenen, physiologisch wirksamen Körper mit therapeutisch ver-

werthbaren Eigenschaften schon nach Tausenden zählen. Aber wir stecken noch immer in den Kinderschuhen der Arzneimittelsynthese. Wir suchen in der Natur vorhandene Arzneikörper synthetisch darzustellen, oder ihnen verwandte Substanzen mit ähnlichen oder gleichen Wirkungen. Wir finden beim planmässigen Studium neuer chemischer Körperklassen, die wir auf bekannte Wirkungen prüfen, neue Individuen mit solchen Wirkungen, aber die Therapie mit ihrer ungeheueren Mannigfaltigkeit stellt immer neue Anforderungen nach neuen Wirkungen und wiederholt stetig den Wunsch nach Befriedigung ihres Bedürfnisses an Substanzen, denen therapeutische Wirkungen eigen sind, die kein von der Natur uns gebotenes Mittel besitzt. Von der synthetischen Chemie erhofft man nun, dass sie von dem pharmakologischen Studium der so zahlreichen dargestellten Körperklassen und Individuen unterstützt und angeregt, Substanzen darstellt und findet, welchen neue, von der Natur nicht gebotene therapeutische Eigenschaften innewohnen.

Das planmässige Studium der chemischen Vorgänge im Organismus, insbesondere das Studium der chemischen Reaktionen, mit welchen sich der thierische Körper vor der Einwirkung bestimmter Gifte, sei es solcher, die normaler Weise etwa durch die Fäulniss im Darme entstehen, oder von Giften, die ihm künstlich zugeführt werden, der Hauptsache nach aber, das chemische Studium und die Isolirung der Substanzen, durch welche sich der Organismus vor der Einwirkung der Mikroorganismen und der Produkte ihrer Lebensthätigkeit schützt, müssen uns die Wege zeigen, wie wir durch Zufuhr bestimmter chemischer Verbindungen diesen Selbstschutz des Organismus unterstützen oder hervorrufen und steigern können. Anderseits können uns Spekulationen über diese Vergiftungsvorgänge unter normalen und pathologischen Bedingungen, die sich ja bei verschiedenen Individuen und bei verschiedenen Thierklassen so eigenthümlich different abspielen, zu der Erkenntniss führen, worauf das auffällige refraktäre Verhalten bestimmter Thierklassen gegen bestimmte Gifte und gegen bestimmte Infektionen beruht. Wenn wir sehen, dass einzelne Thiere Infektionen, die dem Menschen verderblich sind, überhaupt nicht unterliegen, wenn wir weiter sehen, wie einzelne, für den Menschen äusserst giftige Substanzen bestimmte Thierklassen gar nicht tangiren, so müssen wir durch Spekulation über die Wechselwirkung zwischen wirkender Substanz und Organismus, dahin geführt werden, anzunehmen, dass entweder diese giftige Substanz so rasch in dem betreffenden Organismus zu Zerfall geht oder abgebaut wird, dass sie

wegen ihrer mangelhaften Resistenz der Einwirkung dieses speciellen Organismus gegenüber eine physiologische Wirkung auf denselben auszuüben nicht in der Lage ist, oder dass die Substanz in einem Organismus, den sie nicht zu alteriren vermag, aus dem Grunde sich so refraktär verhält, weil sie für diesen Organismus chemisch so resistent gebaut ist, dass sie mit seinen Geweben in Wechselwirkung zu treten nicht vermag, was wohl auch an der stereochemischen Konfiguration liegen kann.

So ist das Atropin, welches für den Menschen ja ein sehr heftiges Gift ist, für Kaninchen von sehr geringem giftigem Effekte. Ja es ist bekannt, dass sich Kaninchen ohne Schaden von Blättern der Bellodonnapflanze nähren können und Dragendorff konnte im Muskelfleische von Kaninchen, die mit Atropin gefüttert waren, das unveränderte Atropin quantitativ bestimmen. Wenn wir nun sehen, dass unser Organismus bei der normalen Entgiftung giftiger, ihm kontinuirlich zugeführter Substanzen, wie der Phenole und Kresole, die bei der Fäulniss im Darme entstehen, in der Weise vorgeht, dass er diese Substanzen in saure gepaarte Verbindungen verwandelt, wie die Aetherschwefelsäuren und die Glykuronsäuren, die sich im Stoffwechsel so ungeheuer resistent verhalten, dass sie weiter keine physiologischen Wirkungen besitzen und unverändert ausgeschieden werden, wenn wir ferner sehen, dass der Organismus Blausäurederivate von grosser Giftigkeit in resistente, ungiftige Rhodanderivate durch Synthese mit einer Sulfhydrylgruppe überführt, so muss uns eine analoge Spekulation dahin leiten, unseren Organismus gegen die Gifte anderer Art in der Weise zu schützen, dass wir ihm die Fähigkeit verleihen, solche Gifte in ihrer Resistenz dem Organismus gegenüber zu steigern und sie auf diese Weise für den Organismus wirkungslos zu machen. Die andere Möglichkeit hingegen, die chemische Wechselwirkung der vergiftenden Substanz mit dem betroffenen Organismus zu steigern und durch raschen Abbau des Giftes innerhalb des thierischen Körpers dasselbe unwirksam zu machen, bietet bei dem meist an und für sich schon resistenten Baue der giftigen Substanzen eine geringe Wahrscheinlichkeit nach dieser Richtung hin. Die physiologische Thätigkeit des Organismus durch Zufuhr von wirksamen Substanzen zu heben, liegt aber immerhin nahe, wenn man bedenkt, dass der Organismus auch ohne Unterstützung diesen Weg einschlagen kann.

Es bietet sich thatsächlich eine solche Möglichkeit, dass der Organismus sich einer sehr giftigen Substanz in der Weise entledigt, dass er sie gleichsam wie ein Nahrungsmittel zum Zerfall und zur

Verbrennung bringt. Faust hat nachweisen können, dass die Angewöhnung an das Morphin nur aui dem Umstande beruht, dass dieses so wirksame Alkaloid innerhalb des thierischen Körpers zum grössten Theile eine Zersetzung, wie die Nahrungsstoffe erfährt, eine Zersetzung, die nach der Ansicht dieses Forschers zunächst auf einer fermentativen Spaltung und weiterer Verwandlung der Spaltungsprodukte der Fermenteinwirkung durch Oxydation und Synthese in die Endprodukte des Stoffwechsels beruht. Der Organismus bringt hier allmählig bei der Angewöhnung neue Faktoren in Thätigkeit, die das Morphin zu zersetzen in der Lage sind, während dieses giftige Alkaloid sonst nur seine typische Wirkung auslöst und hierbei wohl nicht völlig zu Zerfall geht.

Die meisten Bestrebungen der Pharmakodynamiker waren aber bei der grossen Schwierigkeit, der Krankheitsursache selbst beizukommen, vielmehr darauf gerichtet, die von der Krankheit erzeugten, zur Erscheinung kommenden Symptome zu bekämpfen. Vornehmlich konnte man die subjektiv empfundenen Wirkungen des Krankheitsprocesses unterdrücken, die schlechter arbeitenden Organe in ihrer Thätigkeit durch specifisch auf diese Gewebe wirkende Mittel steigern, die gereizten aber an ihrer krankhaften Thätigkeit wieder entweder durch Einwirkung auf die entsprechenden Nervencentren oder die betreffenden Erfolgsorgane verhindern. Die Unterdrückung des Schmerzes war von jeher ein Hauptziel und auch eine Hauptaufgabe der Therapeuten.

Waren die eben besprochenen Bahnen nur schwierig zu betreten und boten sie dem Forscher und Darsteller auf diesem Gebiete nur wenige Möglichkeiten des Erfolges, so konnte man doch, wenn man nach langen Bemühungen oder durch Zufall einen neuen Stützpunkt für den Fortschritt in Form eines neuen wirksamen Grundkörpers gewonnen hatte, von diesem aus durch chemische Abschwächungen und Verstärkungen der Grund- und Nebenwirkungen eine theoretisch unendlich grosse Möglichkeit von Variationen schaffen, von Variationen, die aus dem Grunde mit wenigen Ausnahmen ähnliche Wirkungen zeigten, weil der wirksame Grundkörper das Stetige im Wechsel, die abschwächende Gruppe das Variable war.

Handelt es sich für den Eingeweihten nur darum, eine Reihe von Substanzen aufzubauen, die alle gleichmässig nach einer Richtung hin wirksam waren und aus der ganzen Gruppe bei verschiedenen Variationen den wirksamsten Körper, welcher möglichst frei von allen schädlichen Nebenwirkungen war, also den therapeutisch brauch-

barsten herauszusuchen und diesen zur Anwendung als Arzneimittel zu empfehlen, so bot sich anderseits durch dieselbe physiologische Erkenntniss, durch die verschiedenartige Variation der abschwächenden Gruppen, ohne sonst den Grundkörper und dessen Wirkungen irgend wie zu tangiren, die Möglichkeit, gleichwerthige Konkurrenzpräparate in beliebiger Anzahl zu schaffen. So wurde der Schein erweckt, dass die moderne synthetische Chemie, welche sich mit Arzneimitteldarstellung beschäftigt, eine so ungeheuere Anzahl von neuen Arzneimitteln geschaffen hat, während es doch klar liegt, wenn man die ganze Entwicklung dieser Richtung in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts verfolgt, dass nur wenige wirksame Grundsubstanzen thatsächlich gefunden wurden und daher nur wenige neue Arzneimittel in Wirklichkeit als Gewinnst für die Therapie resultirten, dass aber eine Reihe von Variationen gleichwerthiger oder minderwerthiger Art, welche von diesen Grundsubstanzen ausgingen, als Konkurrenzpräparate auf den Markt kamen, als Präparate, die sich nur in ihren unwesentlichen Bestandtheilen und Gruppirungen von einander unterschieden. Nicht neue Wirkungen konnten diese Variationen bieten, aber man musste ihnen den Anschein neuer Wirkungen geben, um sie überhaupt marktfähig zu machen. Doch hat die Erfahrung der letzten Jahre gezeigt, dass im Wettkampfe um die Eroberung der therapeutischen Anwendung dieser Substanzen seitens der Aerzte aus jeder Gruppe von Körpern mit identischem Bau und identischen Wirkungen nur ein, höchstens zwei Repräsentanten sich behaupten können und alle Bemühungen der Erfinder und Fabrikanten, solche gleichwerthige Variationen durchzudrücken, trotz anfänglicher Erfolge dennoch immer im Wettbewerbe scheitern. Diese gesunde Wirkung des Wettbewerbes verschont uns vor einer noch grösseren Ueberfluthung des Arzneischatzes mit gleichwerthigen und gleichartig wirkenden Substanzen. Aber trotz dieser Lehre, die sich aus Betrachtung der Vorgänge dieser Art bei der Einführung neuer Arzneimittel ergeben muss, fehlt es nicht an fortwährenden Versuchen der Erfinder und Fabrikanten, solche gleichwerthige Präparate durch Variation einer an der Wirkung nicht betheiligten Gruppe darzustellen und in den Arzneischatz einzuführen. Es mag wohl dies zum grossen Theil damit zusammenhängen, dass sowohl unter den Aerzten als auch unter den Chemikern noch eine grosse Unklarheit darüber herrscht, worauf eigentlich die Wirksamkeit bestimmter Körperklassen beruht und dass sie nur nach Analogien, die aus anderen Körperklassen herübergenommen sind, neue Substanzen schaffen und schliesslich sehr erfreut sind, wenn sie einen physiologisch

wirksamen Körper, der am Krankenbette therapeutische Wirkungen äussert, erhalten und dabei übersehen, dass sie nur das Unwesentliche in der Konstitution des Körpers variirt haben, das Wesentliche aber unverändert blieb.

Eine zweite Richtung der synthetischen Arzneimittelchemie war noch ungleich einfacher in Bezug auf das gestellte Problem sowie auch auf die Variationsmöglichkeiten der Lösungen dieses Problems. Eine Reihe von in der Natur vorkommenden und als Arzneimittel verwendeten Körpern, sowie auch neue synthetisch dargestellte Substanzen zeigten bei ihrer Anwendung in der Therapie gewisse unangenehme Nebenwirkungen, die mit der Hauptwirkung der Substanz nicht immer im genetischen Zusammenhange standen. Diese Nebenwirkungen äusserten sich darin, dass die Arzneikörper zu rasch oder zu langsam die ihnen eigenthümliche Wirkung auslösten, dass sie ätzenden oder bitteren Geschmack hatten. Bei einer Reihe anderer Mittel fiel wieder der Umstand in die Waagschale, dass sie ihre Wirkung schon an Orten auslösten, an welchen diese Wirkung nicht benöthigt wurde, wie z. B. die Darmantiseptica und darmadstringirenden Mittel, welche ihre Wirkungen unnöthiger Weise schon im Magen auslösten. Bei vielen Arzneimitteln zeigte sich wiederum der Missstand, dass sie wegen ihrer Unlöslichkeit nur schwer zur Resorption gelangten, hier war das Problem, diese Substanzen ohne Veränderung ihrer physiologischen Wirksamkeit auf chemischem Wege in wasserunlösliche zu verwandeln. Auch das umgekehrte Problem, leicht lösliche Substanzen in schwerlösliche oder unlösliche zu verwandeln, um sie bestimmten Zwecken dienstbar zu machen, wurde häufig aufgestellt. Während in der Therapie der früheren Zeit sich häufig die Nothwendigkeit herausstellte, um verschiedene Wirkungen zu erzielen, Gemenge verschiedener, verschieden oder ähnlich wirkender Substanzen zu verabreichen, war auf synthetischem Wege die Möglichkeit geboten, chemisch solche Substanzen zu kombiniren. Es ist nun die Frage naheliegend, ob Synthesen dieser Art, wo zwei oder mehrere wirksame Körper chemisch verbunden werden, Vortheile bieten vor einem einfachen Mengen der wirksamen Substanzen, ob nicht der ganze synthetisch-chemische Process überflüssig ist. Diese Frage lässt sich nicht strikte beantworten. Durch die Verbindung zweier wirksamer Substanzen können nämlich unter Umständen dem neu entstehenden Körper neue, den beiden Grundsubstanzen nicht zukommende Wirkungen verliehen werden, doch erhält man in der Mehrzahl der Fälle meist Wirkungen, die der Wirkung eines Gemenges der beiden Substanzen entsprechen, manchmal auch ganz wirkungslose

Körper. Es ist nun ersichtlich und klar, dass all diese Bemühungen der Synthetiker, auf dem bezeichneten Wege Derivate der bekannten Arzneikörper zu erhalten, zur Darstellung von Substanzen führten, welche keineswegs als neue Arzneimittel anzusehen sind, wie es Aerzte und Chemiker häufig thun, sondern als Körper, welche uns als synthetisch-chemischer Ersatz der gegenwärtig unmodernen und für manche Aerzte antiquirten pharmazeutischen Zubereitung komplicirter Art dienen. Es bieten sich nun eine Reihe von Möglichkeiten, auf synthetischem Wege bestimmte Eigenschaften der Arzneikörper zu korrigiren. Die verschiedenartige Lösung dieses einen bestimmten Problems führt aber nicht zu neuen Arzneikörpern, sie hat nur die Darstellung verschiedener chemischer Substanzen zur Folge, welche in der Grundwirkung mehr oder minder identisch und in denen der wirksame Kern erhalten sein muss. Es giebt nun eine Anzahl von Möglichkeiten, die Lösung solcher Probleme zu variiren, von Möglichkeiten, die in ihrer Wirkung häufig zu ganz identischen Resultaten führen. Diese Variationsmöglichkeit bereichert oft in einer ganz unnöthigen Weise die Auswahl der vorhandenen Arzneikörper, ohne dass diese Varianten in ihrer Wirkung oder in ihren sonstigen Eigenschaften differiren. Anderseits stellt sich häufig bei Chemikern, welche die theoretischen Grundlagen der Wirkungen chemischer Substanzen im Organismus nicht kennen, der Fehler ein, dass sie die gestellten Probleme, wirksame Arzneikörper etwa geschmacklos oder wasserlöslich zu machen, in einer solchen Weise zu lösen versuchen, dass sie durch die gesetzten chemischen Veränderungen an den wirkenden Grundsubstanzen die Wirksamkeit derselben überhaupt vernichten. Aus diesem Grunde kamen häufig chemische Substanzen zur therapeutischen Verwendung, die durch Variationen an einem bekannten wirksamen Grundkörper hergestellt waren, denen aber jede Wirkung mangelte oder deren Wirkung unnöthiger Weise wesentlich abgeschwächt war.

Es erschien dem Verfasser als eine dankbare Aufgabe, den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse und Erfahrungen über die Beziehung zwischen Aufbau und Wirkung der chemischen Verbindungen zu untersuchen und jene allgemeinen Regeln, welche sich aus diesen Kenntnissen ableiten lassen, festzustellen. Es ergab sich nun, dass es von grossem Interesse für die Erkenntniss dieser Verhältnisse sei, wenn man in das Bereich der Untersuchungen auch das Verhalten der chemischen Substanzen und insbesondere der Arzneimittel im Organismus einbezieht, umsomehr, als der Verfasser sich zu der Anschauung berechtigt fühlte, dass das Erkennen der chemischen Processe bei der

Vergiftung und bei der Entgiftung im Organismus, sowie das Erkennen, welche Körper im Organismus völlig abgebaut werden, welche nur partielle Wandlung erleiden und welche schliesslich den Organismus ganz unverändert passiren, uns die werthvollsten Aufschlüsse theoretischer Natur liefert, sowie auch eine Reihe von Fingerzeigen giebt, welche sich für die Synthese neuer wirksamer Körper verwerthen lassen. Von der so gewonnenen Grundlage wurde der Versuch unternommen, jene Bahnen, welche die synthetischen Chemiker bei der Darstellung neuer Arzneimittel und der Derivate von wirksamen Körpern eingeschlagen haben, aufzusuchen und kritisch zu beleuchten.

Nur wenige Ideen waren es, aus denen die grosse Anzahl, die Tausende von neuen Mitteln entsprungen sind und nur die Variationsmöglichkeit verschiedenster Art war die Quelle dieser überaus grossen Menge neuer Körper, eine Variationsmöglichkeit, die leicht noch auf das Mehrfache gesteigert werden kann. Aber auch manche überaus werthvolle Errungenschaft verdankt die Therapie der synthetisch-chemischen Richtung in der Pharmakologie und ausser diesen Errungenschaften von praktischer Bedeutung hat die pharmakologische Wissenschaft auch viele theoretische Kenntnisse durch die Darstellung und Prüfung der vielen neuen Arzneimittel gewonnen.

Die Hochflut der neuen Körper, welche Erfinder und Fabrikanten praktisch zu verwerthen suchten, musste es dahin bringen, dass die Frage aufgeworfen wurde, wie man den Einbruch dieser neuen Mittel in die Therapie vor einer eingehenden Prüfung verhüten könnte. Es wurde sogar von einer Seite der Vorschlag gemacht, staatliche Institute zu errichten, deren Aufgabe darin bestehen sollte, die neuen Arzneimittel zu prüfen und zu begutachten, bevor man deren Einführung in die Therapie zulässt. So werthvoll auch eine solche Prüfung auch sein mag und so sehr vielleicht durch eine solche Vorprüfung die Anwendung von durchaus schädlichen Substanzen seitens praktischer Aerzte verhindert werden möchte, so kann sich leicht ein anderer Nachtheil in der Richtung einstellen, dass ein solches staatliches Institut die ungeheuer grosse Möglichkeit von Variationen an bekannten, wirksamen Substanzen als neue, gut wirksame Körper erkennen und für die Praxis zulassen müsste. Und gerade diese Variationen machen die grosse Anzahl neuer Arzneimittel aus, während das Auffinden neuer wirksamer Körperklassen und Grundkörper ja doch weitaus seltener ist. Wir müssen vielmehr hoffen, dass den unnützen Variationen bekannter Arzneikörper seitens der Chemiker in der Weise ein Damm gesetzt wird, dass man die pharmakologischen Kenntnisse der Aerzte so erweitert,

und dass die berufenen Lehrkräfte auf die Aerzte in der Weise aufklärend wirken, dass sie dieselben mit den Richtungen, mit den Zielen und mit den Methoden der Chemiker vertraut machen und sie strenge unterscheiden lehren zwischen dem Auftreten neuer wirksamer Grundkörper und den Variationen verschiedenster Art an alten oder neuen wirksamen Substanzen.

Gegenwärtig besteht leider eine Schutzwehr für die Ueberfluthung der Therapie durch überflüssige, neue Mittel nur in der Resistenz und dem Konservativismus des ärztlichen Publikums, ein konservativer Sinn, welcher ebenso dem Neuen und Guten, wie dem Neuen und Ueberflüssigen entgegengesetzt wird.

Durch die kritische Sichtung der Bestrebungen der Chemiker und die Beleuchtung der sie treibenden pharmakologischen Ideen hofft der Verfasser nach beiden Richtungen zu wirken. Der Chemiker soll durch die Erkenntniss des schon thatsächlich Geleisteten davon abgehalten werden, für die Therapie schon überflüssige Stoffe darzustellen und er soll durch das Erkennen der pharmakologischen Grundwirkungen in die Lage versetzt werden, auf neuen Wegen vorzuschreiten. Auch die Darstellung des Scheiterns so zahlreicher pharmakologischer Ideen wird sicherlich lehrreich wirken und den Synthetiker von dem Betreten einer aussichtslosen oder falschen Bahn zurückhalten.

Auf die medizinischen Kreise hofft der Verfasser in der Weise aufklärend zu wirken, dass er sie zum Erkennen und gruppenweisen Betrachten der neuen Arzneimittel nach chemischen und pharmakodynamischen Principien anregt und zeigt, aus welchen Richtungen und auf welche Weise eine Ueberfluthung mit neuen Arzneimitteln droht, welche Richtungen Vortheile zu bringen versprechen und welche schliesslich ganz unwirksame Körper fördern müssen.

Welche Erfolge diese neue Betrachtungsweise der Arzneimittel und ihrer Wirkung zeitigen und welche Klärung durch die Bestrebungen des Verfassers eintreten wird, soll die Zukunft entscheiden.

Für Aerzte und Chemiker muss es auch von Interesse sein, jene synthetisch-chemischen Processe kennen zu lernen, nach welchen die Darstellung der verschiedenen Arzneimittel durchgeführt wird. An der Hand der Patentschriften des Deutschen Reichs-Patentamtes u. A. sind alle hier in Betracht kommenden Verfahren in diesem Werke beschrieben worden.

Allgemeiner Theil.

I. Kapitel.

Theorie der Wirkungen anorganischer Körper.

Bei den Wirkungen der anorganischen Körper lässt sich eine bestimmte Gesetzmässigkeit innerhalb gewisser Reihen leicht erkennen. Schon im Jahre 1839 hat Blake gezeigt, dass die Wirkung der Lösung verschiedener Salze, in das Blut eingeführt, nur von dem elektro-positiven Grundstoffe abhängt, und die Säure im Salze zu der Wirkung desselben in gar keinem oder nur sehr geringem Zusammenhange steht. Später konnte er zeigen, dass bei den Metallen die Wirksamkeit einer und derselben isomorphen Gruppe im Verhältnisse zum Atomgewichte steht. Je grösser das Atomgewicht innerhalb der isomorphen Gruppe, desto intensiver die physiologische Wirkung. Es stimmen die einatomigen Metalle Li, Na, Rb, Tl, Cs, Ag, genau in ihrer physiologischen Wirkung überein. Die zweiatomigen Metalle Mg, Te, Mn, Co, Ni, Cu, Zn, Cd, haben untereinander ebenfalls eine Uebereinstimmung aufzuweisen, dasselbe zeigt sich in der Gruppe Ca, Sr, Ba. In den Salzen der Magnesiumreihe ist die analoge physiologische Wirkung deutlich ausgesprochen. Man kann leicht ersehen, dass sich ihre Wirksamkeit mit der Zunahme des Atomgewichtes steigert, ebenso bei den Salzen der Calciumgruppe. Die vieratomigen Elemente Thorium, Palladium, Platin, Osmium und Gold zeigen alle übereinstimmend eine grosse Intensität der physiologischen Wirkung. Nach den Untersuchungen von Blake stimmen auch die drei Halogene Chlor, Jod und Brom in ihren physiologischen Wirkungen überein, doch fällt für diese Gruppe die Intensitätszunahme mit der Höhe des Atom-

gewichtes fort, da bekanntlich die Salzsäure stärker wirkt wie Bromwasserstoff und die Bromsäure stärker als die Jodsäure. Nach den Angaben von Blake machen Phosphor und Antimon in den Kreislauf gebracht, keine sofort wahrnehmbare physiologische Reaction. Auch für Schwefel und Selen gibt es Gesetze der Isomorphie, denn letzteres wirkt stärker. Die einzige Ausnahme von der Blake'schen Regel der analogen Wirkungsweise isomorpher Substanzen machen die Salze des Kalium und Ammonium, da diese von den anderen Gliedern der isomorphen Gruppe stark differiren. Dieselben Elemente machen aber auch eine Ausnahme in der von Mitscherlich aufgefundenen Regel, dass den Elementen derselben isomorphen Gruppe ähnliche Spektren zukommen. Blake nimmt an, dass die physiologische Wirkung der Elemente auf intramolekularen Schwingungen beruht, welche sich auch im Spektrum äussern.

Zwei isomorphe Gruppen die der Alkalimetalle und die des Phosphors, haben im Ganzen ausser einer verhältnissmässigen Einfachheit des Spektrums nach Blake auch die Eigenschaft gemein, nur periphere Nervencentren, nicht cerebrospinale zu afficiren. Der Stickstoff, welcher ein complicirtes Spectrum besitzt, wirkt dagegen sehr entschieden auf letztere.

Die Einwirkung einwerthiger Elemente auf die Lungenkapillaren (Kontraktion derselben beim Durchspritzen) ist nach Blake so specifisch, dass diese Metalle auch beim Einspritzen in die Arterien noch durch ihre Wirkung auf diese Gefässe tödtlich sind. Sie cirkuliren durch die Nervencentren in einem concentrirteren Zustande als durch die Lunge und passiren die Körperkapillaren ohne eine deutliche physiologische Wirkung auszuüben.

Die Salze aller zweiwerthigen Elemente gehen durch die Lungenkapillaren durch, ohne eine Kontraktion zu verursachen, setzen aber der Herzthätigkeit alsbald ein Ende. In kleineren Mengen eingespritzt ist die physiologische Wirkung der Salze in der Mg-Gruppe und der Ba-Gruppe ganz verschieden. Die ersteren wirken auf das Brechcentrum direkt oder wahrscheinlich infolge von Reflexwirkung auf den Splanchnicus, während Salze der Ba-Gruppe auf das Rückenmark einwirken, indem sie Zuckungen der willkürlichen Muskeln noch mehrere Minuten nach dem Tode verursachen.

Die Salze der drei- und vierwertigen Basen wirken hauptsächlich auf das Hemmungs- und vasomotorisches Centrum in der Medulla oblongata.

Die erzeugten Wirkungen werden durch den elektro-positiven Bestandtheil des Salzes bestimmt, ändern sich aber nur wenig mit der Natur

des damit verbundenen Säureradikals. Direkt in das Blut eingeführt, übten die Sulphate, Nitrate, Chloride, Acetate, Arseniate, Phosphate einer und derselben Base sämmtlich die gleiche biologische Wirkung aus, wie Blake behauptet, was aber nicht ganz richtig ist.

Die biologischen Wirkungen der anorganischen Verbindungen sind durch ihre isomorphen Beziehungen bestimmt, indem alle Stoffe derselben isomorphen Gruppe analoge Wirkungen ausüben.

Das Atomgewicht eines Elementes ist ein wichtiger Faktor bei den biologischen Wirkungen und beeinflusst den allgemeinen Charakter derselben, welcher von den isomorphen Beziehungen der Substanzen abhängig ist. Bei Körpern derselben isomorphen Gruppe ist die Intensität der Wirkungen dem Atomgewicht proportional oder mit anderen Worten, je höher das Atomgewicht des Elementes ist, um so weniger muss vorhanden sein, um die der betreffenden isomorphen Gruppe, zu welcher dasselbe gehört, eigenthümliche biologische Wirkung zu zeigen. Diese Regel findet jedoch nur für die elektropositiven Elemente Anwendung. Bei den Metalloiden und Halogenen ist zwar ihre biologische Wirkung durch ihre isomorphen Beziehungen bestimmt, doch zeigt sich kein Zusammenhang zwischen dem Atomgewicht und der Intensität der Wirkung.

Es besteht also nach Blake's Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen der molekularen Konstitution der anorganischen Substanzen und ihrer Wirkung, indem die Werthigkeit eines Elementes für die biologische Wirkung ein bestimmender Factor ist. Es ist nicht der allgemeine Charakter oder die Intensität der biologischen Wirkung, sondern so zu sagen die Ausdehnung derselben, worauf die Werthigkeit des Elementes von Einfluss ist. Mit der Zahl der Valenzen steigt die Zahl der Organe auf, welche die anorganischen Verbindungen einwirken.

Die Mg-Gruppe wirkt auf die Eingeweidenerven, die Ba-Gruppe auf die willkürlichen Muskeln.

Der Einfluss der isomorphen Beziehungen eines Elementes zeigt sich als der für die Wirkung auf belebte Materie bestimmende gerade bei den Elementen in besonders hervorragender Weise, welche die Uebergangsglieder zweier isomorpher Gruppen bilden. Sie erzeugen biologische Wirkungen, welche den von den Elementen der beiden ihnen nahe stehenden Gruppen hervorgerufenen ganz nahe sind. Kalium und Ammonium z. B., welche mit den einwerthigen Metallen und ebenso mit der Baryumgruppe in isomorpher Beziehung stehen, zeichnen sich durch ihre Wirkungen auf die Lungenkapillaren aus, wie es die Salze der Na-Gruppe thun, während sie gleichzeitig die am meisten charak-

teristische Reaktion der Salze der Baryumgruppe hervorbringen, indem sie nämlich die Kontraktion der willkürlichen Muskeln noch mehrere Minuten nach dem Tode verursachen. Wenn dasselbe Element Verbindungen eingeht, die zwei isomorphen Gruppen angehören, so ist die Wirkung der Salze, die zu den verschiedenen Gruppen gehören, keineswegs die gleiche. Der Unterschied zwischen den biologischen Wirkungen der Ferro- und Ferrisalze ist sehr deutlich. Ferrosalze afficiren die Lungenkapillaren nicht, Ferrisalze verursachen ihre Kontraktion. Die ersteren heben die Herzthätigkeit auf die letzteren vermehren und verstärken sie. Auf Nervencentren ist die Wirkung der Ferrisalze sehr bestimmt, während die Ferrosalze sie kaum afficiren; die Ferrosalze verzögern oder verhindern die Coagulation des Blutes, während die Ferrisalze sie begünstigen und dieselbe Menge eines Ferrisalzes ist 30 mal giftiger als die eines Ferrosalzes.

Was den Einfluss der elektro-negativen Bestandtheile eines Salzes auf seine biologische Wirkung betrifft, so bilden sie ein Korrelat zu der Regel, dass isomorphe Substanzen zu ähnlichen biologischen Wirkungen Veranlassung geben. — Die meisten Verbindungen des elektro-negativen Elementes haben keine deutliche biologische Wirkung. Phosphor und arsenige Säure können in die Blutgefässe in viel grösseren Mengen eingespritzt werden, als eines der Metallsalze, ohne eine direkte Wirkung auf die Nervencentren hervorzurufen. Die Thatsache, dass die pyrophosphorsauren Alkalien viel giftiger sind als die phosphorsauren, ist wahrscheinlich durch Dissociation der Salze in verdünnter wässeriger Lösung veranlasst, indem die unverbundenen alkalischen Basen viel stärker wirken als die Salze.

Der Einfluss der Werthigkeit auf die biologische Wirkung der anorganischen Verbindungen ist ähnlich wie beim Molekulargewicht nur sekundär. Er scheint nur die Richtungen, in denen er sich äussert, zu bestimmen. Elemente derselben Werthigkeit finden sich in verschiedenen isomorphen Gruppen und können gemäss ihrer isomorphen Beziehungen sich durch sehr verschiedene biologische Wirkungen unterscheiden, aber kein einwerthiges Element wirkt auf so viele Nervencentren und Organe wie ein zweiwertiges und die Wirkung jedes zweiwerthigen Elementes ist mehr beschränkt als die drei- und vierwerthigen Elemente.

Nur bei den elektro-positiven Elementen ist Werthigkeit und Atomgewicht bestimmend für die biologische Wirkung.

Eine Analogie hierfür existirt bei den organischen Verbindungen. Schmiedeberg fand, dass die biologische Wirkung der Ester nicht durch den elektro-negativen Bestandtheil beeinflusst wird.

Man ist zu der Annahme berechtigt, dass in derselben Gruppe von Elementen die Spektra homolog sind, dasselbe findet man bei der biologischen Wirkung.

Wie schon oben erwähnt zeigen die biologischen Wirkungen der Elemente nur in zwei Fällen (Kalium und Stickstoffverbindungen) eine Ausnahme, da dieses biologische Verhalten mit den isomorphen Beziehungen nicht übereinstimmt. Dasselbe Verhalten zeigen aber auch die Spektra. Bei diesen Elementen sind die Spektra von denen der anderen Elemente derselben Gruppe verschieden, zu denen sie gehören. Wir kennen die Absorptionsspektra der Verbindungen der einwerthigen Metalle zu wenig, um der Ausnahmsstellung des Kaliums viel Gewicht beizulegen. Die Spektra des Stickstoffs und seiner Verbindungen aber sind durchaus verschieden von den Spektren der anderen Elemente. Und nicht nur unterscheidet sich der Stickstoff in seinen spektralen Beziehungen gänzlich von den anderen Elementen, sondern der Einfluss seiner Verbindungen auf die Lichtabsorption zeigt, dass er optisch ein ausserordentlich aktives Element ist, diese optische Aktivität ist nun aber von einer deutlich ausgesprochenen biologischen Aktivität begleitet.

Diese interessanten Untersuchungen Blakes haben eine Reihe von Forschern angespornt dieses Gebiet weiter auszubauen und auch die Blake'schen Versuche und Theorien kritisch zu beleuchten. Zuerst hat Bouchardat gezeigt, dass die physiologische Wirkung der Chloride, Jodide und Bromide, in engem Zusammenhange mit ihrem Atomgewicht stehen, und das Verhältniss ein solches sei, dass mit dem Anwachsen des Atomgewichtes die Wirkung sich abschwächt. Rabuteau konnte diese Regel für die einatomigen Metalloide bestätigen. Die physiologische Wirkung der zweiwerthigen Metalloide soll sich aber im allgemeinen direkt mit der Zunahme des Atomgewichtes steigern. Selen wirke stärker als Schwefel, während Fluor stärker wirkt als Chlor. Er dehnte dieses Gesetz auch für die Metalle aus, musste aber dann seine Behauptung wesentlich einschränken. Einige interessante Untersuchungen sollen hier noch erwähnt werden. So hat Richet die physiologische Wirkung der Salze von Lithium, Kalium und Rubidium untersucht und gefunden, dass sich Lithium, Kalium und Rubidium in ihrer Giftigkeit verhalten, wie 0.1:0.5:1.0. Man berechnet die tödtliche Dosis des Alkalimetalles wenn man das Atomgewicht mit 0.0128 multiplicirt. Richet erklärt das Verhalten der Alkalimetalle im Organismus dadurch, dass sie Atom für Atom das Natrium in den Verbindungen des Org. verdrängen und ersetzen. Binet, welcher vergleichende

physiologische Untersuchungen der Alkalien und Erdalkalien machte, fand, dass die allgemeinste Wirkung der Alkalien und Erdalkalien die ist, dass ein Verlust der Erregbarkeit des Centralnervensystems und Störung der Muskelcontractilität auftritt, diesem letzteren Stadium gehen Störungen der Respiration und Herzthätigkeit vorher, welche bei Warmblütlern schnell zum Tode führen können, bevor sich noch die erstgenannten Wirkungen auf das Nervensystem entwickeln. Bisweilen sind auch Störungen im Verdauungskanal zu beobachten namentlich durch Ba und Li. Neben diesen gemeinsamen Wirkungen treten auch besondere Erscheinungen auf, welche für die chemischen Gruppen der Metalle besonders charakteristisch sind. Die Alkalien machen Herzstillstand in der Diastole und motorische Unthätigkeit durch allgemeine Muskelerschlaffung; Erdalkalien machen systolischen Herzstillstand. Das Baryum charakterisirt sich durch Contraction, das Calcium durch die Wirkung auf das Centralnervensystem, durch einen Zustand von Torpor mit Erhaltung der Reflexerregbarkeit und der Sensibilität. Magnesium nähert sich der ersten Gruppe indem es ebenfalls Herzstillstand in der Diastole bewirkt, es unterscheidet sich aber durch die frühzeitige Paralysirung des peripheren Nervensystems. Nach der toxischen Wirkung am Frosch besteht folgende Reihe sehr giftiger Metalle: Lithium, Kalium, Baryum, dann folgen die viel unschädlicheren Calcium, Magnesium, Strontium, letzteres sehr wenig giftig; schliesslich Natrium, dem fast gar keine toxische Wirkung zukommt, wahrscheinlich infolge der Gewöhnung der Vorfahren unserer heutigen Thierwelt an salzige Medien (Bunge). Bei Säugethieren ist für Herz und Respiration Baryum am giftigsten. Binet vermisst aber die von Rabuteau aufgestellte Beziehung zwischen Giftigkeit und Atomgewicht der Metalle.

Setzt man Sr = 1 so ergeben sich aus den Binet'schen Versuchen folgende tödtliche Dosen:

Tödtliche Dosen	Atomgewicht	Giftigkeit
Na	23	0
Sr	87.5	1
Mg	24	2.5
Ca	40	3
Ba	137	5
K	39	7
Li	7	10

Richet versetzte Meerwasser, in dem Fische waren mit Metallsalzen. Eine Beziehung zwischen der Giftigkeit der Metalle und ihren

Atomgewichten liess sich nicht auffinden. Nitrate erwiesen sich aber giftiger als die Chloride.

Die toxische Grenze ist nun nach Richet bei Aufträufeln auf Froschherzen nicht abhängig vom Atomgewicht und die Metallchloride wirken anders auf das Froschherz als auf die Kiemen der Fische. Auch bei den Alkalimetallen steht die letale Minimaldosis in keinem Verhältniss zum Atomgewicht.

Richet meint, dass je löslicher ein Körper, desto weniger giftiger sei er und versucht die Erklärung, dass dies durch die Unfähigkeit einer weniger löslichen Verbindung durch das Protoplasma zu diffundiren verursacht sei. Diese Erklärung kann man nur für Körper von ähnlicher Zusammensetzung annehmen und für Lösung von gleicher Stärke. Sehr leicht lösliche Körper werden viel leichter absorbirt und unter gewöhnlichen Umständen produciren sie einen grösseren Effekt, weil eine grössere Menge in der Zeiteinheit die Gewebszellen afficirt. Blake und Rabuteau kritisirten diese von Richet angewandten Methoden und hielten ihre Angaben über den Zusammenhang zwischen Giftigkeit und Atomgewicht weiterhin aufrecht.

Nach Blake nimmt die Giftigkeit nur innerhalb isomorpher Gruppen mit dem Atomgewichte zu, nicht allgemein, wie Rabuteau mit alleiniger Ausnahme von Natrium und Rubidium behauptet. Blake ordnet die Metalle nach ihrer Giftigkeit folgendermassen: Gold, Eisenoxyd, Ceroxydul, Aluminium, Didym, Glucinium, Palladium, Lanthan, Silber, Thorium, Platin, Ceroxyd, Baryum, Cadmium, Blei, Rubidium, Kupfer, Kobalt, Nickel, Zink, Eisenoxydul, Strontium, Calcium, Magnesium, Lithium.

Blake ordnete in fortgesetzten Versuchen die Elemente in isomorphe Reihen und nach ihrem Atomgewichte und ihrer Giftigkeit an. Diese Anordnung zeigt wie die Giftigkeit der Metalle nicht im allgemeinen, sondern nur innerhalb isomorpher Gruppen mit dem Atomgewicht zunimmt.

Er stellte folgende Gruppen zusammen:

	Atomgewicht	Tödtl. Dosis per Kilo		Atomgewicht	Tödtl. Dosis per Kilo
Lithium	7	1.2	Glucinium	14	0.023
Rubidium	85	0.12	Aluminium	27	0.007
Caesium	133	0.12	Eisen (Fe_2O_3)	56	0.004
Silber	108	0.028	Yttrium	90	0.004
Gold	196	0.003	Cerium (Ce_2O_3)	140	0.005

	Atomgewicht	Tödtl. Dosis per Kilo
Magnesium	24	0·97
Eisen (FeO)	56	0·32
Nickel	58	0·18
Kobalt	58	0·17
Kupfer	63	0·17
Zink	65	0·18
Cadmium	112	0·085
Calcium	40	0·50
Strontium	87	0·38
Baryum	136	0·08

	Atomgewicht	Tödtl. Dosis per Kilo
Cerium (CeO_2)	140	0·062
Thorium	231	0·034
Lanthan	139	0·025
Didym	147	0·017
Palladium	106	0·008
Platin	195	0·027
Blei	200	0·110

Blei, welches sich nicht in eine der obigen Gruppen einordnen lässt, wirkt relativ weniger giftig; die tödtliche Dose beträgt 0·11 pro kg. Uebrigens macht Blake die auffallende Angabe, dass die Metalle in unlöslicher Form injicirt nicht anders als in Lösung wirken sollen, er bezeichnet daher ihre Wirkung als katalytische. — Bei den Verbindungen der Metalloide steigt die Giftigkeit nicht mit dem Atomgewicht wie nach Blake bei den Metallen innerhalb der isomorphen Gruppen. Blake bestimmte die toxische Dose für Phosphorsäure, Arsensäure und Tartarus stibiatus zu 0·7, für arsenige Säure zu 0·3 pro kg. — Selensäure fand er wirksamer als Schwefelsäure. Bei Vergleichung der Halogene fand er die Wasserstoff- und die Sauerstoffsäuren des Chlor am giftigsten, die des Jod am wenigsten giftig.

Die Botkin'schen Untersuchungen über die Wirkungen der Alkalimetalle waren darauf gerichtet, einen Zusammenhang zwischen den Wirkungen und dem periodischen System von Mendelejeff zu suchen. Nach Mendelejeff nehmen wir an, dass die Eigenschaften der Elemente sowie die Form und Eigenschaften ihrer Verbindungen sich als periodische Funktionen der Atomgewichte darstellen. Die Alkalimetalle, welche die erste Gruppe bilden, werden in zwei Untergruppen getheilt: Lithium (7), Kalium (39), Rubidium (85) und Caesium (133), zur zweiten: Natrium (23). Somit ist das Natrium trotz seiner Aehnlichkeit mit Kalium in eine andere Untergruppe eingereiht, während Lithium, Rubidium, Caesium und Kalium ein und derselben Untergruppe angehören. Unsere Kenntnisse über die physiologische Wirkung des Kaliums und Natriums rechtfertigen vollkommen eine solche Trennung. Bekanntlich erweist sich das Natrium sogar in grossen Quantitäten ins Blut eingeführt, fast als ganz unschädlich, während das

Kalium als ein starkes Herzgift erscheint. Die Lithiumsalze üben ihrerseits eine bestimmte Wirkung auf das Herz aus, indem sie dasselbe in einen diastolischen Stillstand versetzen. Zwar ist der Einfluss der genannten Salze auf Warmblütler ein sehr schwacher, dagegen erweist sich das Lithium in Bezug auf das Froschherz als ein starkes Gift.

Rubidium und Caesium (letzteres zwar in schwächerem Grade) üben gleich dem Kalium eine specifische Wirkung auf das Herz aus. Vergleichen wir miteinander Kalium, Rubidium und Caesium, so ersehen wir, dass Kalium die grösste toxische Wirkung besitzt, das Caesium die schwächste, Rubidium dagegen steht der Wirkung nach in der Mitte zwischen beiden, sich übrigens mehr dem Kalium annähernd, die toxische Wirkung nimmt mit Abnahme des Atomgewichtes zu. Das Lithium wirkt trotz seines sehr geringen Atomgewichtes schwächer als die übrigen, sogar schwächer als das Caesium, scheint somit eine Ausnahme zu bilden. Allein diese Ausnahme ist eine nur scheinbare, denn Li, Be, B und andere leichteste Metalle, die als Repräsentanten entsprechender Gruppen, der I., II., III. u. s. w., erscheinen können, nach Mendelejeff „typische" genannt werden, indem dieselben nur in den Hauptzügen die Eigenschaften, welche der ganzen Gruppe zukommen, besitzen, im übrigen jedoch oft wesentlich sich unterscheiden. Es muss also nicht Wunder nehmen, dass auch die physiologische Wirkung des Lithiums im Vergleich zu Kalium, Rubidium und Caesium einen Unterschied aufweist, obgleich eine gewisse Aehnlichkeit dennoch unverkennbar ist.

Das periodische System von Mendelejeff, nach welchem das Natrium in eine besondere Untergruppe ausgeschieden wird, und ferner den leichtesten Repräsentanten entsprechender Gruppen, z. B. dem Lithium besondere Eigenschaften zukommen, lässt also in der physiologischen Wirkung der Alkalimetalle der ersten Gruppe eine gewisse Gesetzmässigkeit erblicken.

Die Chloride der Caesium- und Rubidiumverbindungen erhöhen, in das Blut injicirt, den Blutdruck, indem sie den Herzschlag verlangsamen, der Einfluss auf die Herzthätigkeit ist nach Botkin beim Rubidium ein untergeordneter; noch unbedeutender ist er beim Caesium, im allgemeinen stehen die Caesium- und Rubidiumsalze den Alkalien in physiologischer Beziehung sehr nahe. Nach Laufenauer besteht eine merkwürdige Beziehung zwischen dem Atomgewicht und der Positivität der Metallbromide mit deren antiepileptischen Wirkungen; dieselbe wächst mit höherem Atomgewicht und grösserer Positivität, die mit höherem Atomgewicht ausgestatteten Caesium- und Rubidiumbromide wirken

daher stärker antiepileptisch, als die Kalium- und Natriumbromide mit niederem Atomgewicht.

Auf die völlige Unschädlichkeit der löslichen Strontiumsalze wies auch Laborde hin, welcher ebenfalls die starke Toxicität der ähnlichen Baryumverbindungen und die schwächere Toxicität der Kaliumsalze betonte.

Beim Nickel und Kobalt steht die physiologische Wirkung in Beziehungen zu ihren physikalischen Eigenschaften, wenn auch keine direkte Proportionalität zwischen Wirkung und Atomgewicht besteht.

Athanasiu und Langlois zeigten, dass die Cadmiumsalze fast doppelt so giftig sind als die Zinksalze, sie verringern die Herzfrequenz und die systolische Kraft, und verlängern die Herzpausen bis zu 12 Sekunden Dauer. Beim Warmblüter sinkt der Druck auf 20 bis 30 mm Hg, es tritt Benommenheit und Verlangsamung der Athembewegungen ein. Haemoglobin wird durch Kadmiumsalze in Globulin und Hämatin gespalten. Kadmium wirkt auf höhere Thiere nach dem absoluten Gewicht schwächer als das Zink, nach dem Atomgewicht aber besitzt es eine stärkere Giftigkeit.

Nach Rabuteau hat das Gallium, welches nach seinen chemischen Eigenschaften zwischen Zink und Aluminium steht, bei einem Atomgewicht von 69.82 in seinen Salzen toxische Wirkungen, welche besonders die Muskeln betreffen und etwas stärker sind als die des Zinks (Atomgewicht 65.02) entsprechend der Differenz der Atomgewichte.

Nach den Untersuchungen Kobert's ist das Uran ein eminent giftiges allgemeines Metallgift, es macht Gastroenteritis, Nephritis und schwerste Lähmungserscheinungen. Ausserdem macht es schwere Ecchymosen in den Organen und alterirt die Gefässwand erheblich. Die Sauerstoffzehrung ist retardirt, es kommt zu intensiven Ernährungsstörungen. Es ist sicher, dass Uran bei subkutaner oder intravenöser Injektion seiner indifferentesten Salze alle übrigen Elemente an Giftigkeit übertrifft, während Gold und Wolfram, welche ihm dem Atomgewicht nach, sehr nahe stehen, bedeutend weniger wirksam sind. Wolfram ist giftig, aber seine Resorbirbarkeit durch unverletzte Schleimhäute fast unmöglich. Die Vergiftungserscheinungen des Wolframs sind die gleichen wie bei den Schwermetallen.

Diese Thatsache lässt sich weder nach Blake, noch nach Botkin vorläufig erklären.

Wenn auch die Untersuchungen von Blake und seiner Kritiker noch keineswegs geeignet sind, eine völlig klare Beziehung zwischen den physikalischen Funktionen der Elemente und deren Verhalten im

Thierkörper aufzustellen, so müssen sie durch den umfassenden Ausblick, den sie gestatten, sowie die einzelnen höchst werthvollen Resultate, die sie gezeitigt, sowie die merkwürdigen, und man wäre versucht zu sagen, unerwarteten Beziehungen (wir erwähnen nur die Beziehung zwischen physiologischer Wirkung und optischem Verhalten) die sie aufgedeckt, als sehr werthvolle Errungenschaften bezeichnet werden. Es war dies die erste Brücke zwischen der physikalischen Chemie und der Pharmakologie. Dass wir noch nicht alle „Ungesetzmässigkeiten" heute verstehen, mag wohl zum Theile daran liegen, dass wir auch chemisch die Beziehungen der einzelnen Elemente zu einander noch nicht völlig erfasst haben.

Dass die Stellung und Gruppirung wie bei den organischen so auch bei den anorganischen Verbindungen eine grosse Rolle spielt, dass in einem Falle ein analog zusammengesetzter Körper giftig, im anderen Falle ungiftig, darauf haben Larmuth, Gamgee und Priestley in einer gemeinsamen Arbeit aufmerksam gemacht.

Die giftige Wirkung derselben Quantität Vanadium ist verschieden stark, je nachdem dieselbe ortho-, meta-, oder pyrovanadsaure Verbindung in den Kõrper eingeführt wird, und zwar sind die pyrovanadsauren Verbindungen die giftigsten, die orthovanadsauren die am wenigsten wirksamen. In ähnlicher Weise verhalten sich die entsprechenden Phosphorsäuren. Orthophosphorsaure Salze sind bekanntlich ohne toxische Wirkung, dagegen haben meta- und pyrophosphorsaure Salze, besonders die letzteren, subkutan oder intravenös eingeführt, ausgesprochen giftige Eigenschaften, ähnlich denjenigen der entsprechenden Vanadium-Verbindungen. Das pyrophosphorsaure Natron wirkt nicht vom Magen aus, wahrscheinlich wegen schneller Elimination desselben. Die Annahme eines Ueberganges in orthophosphorsaures Salz kann dieses Verhalten nicht erklären, denn weder die Fermente des Speichels noch die des Magensaftes oder des Pankreas sind im Stande, diesen Uebergang zu bewirken.

Auch die Stellung eines Metalls in einer organischen Verbindung ist von grosser Bedeutung dafür, ob der betreffende Körper die Metallwirkung besitzt oder nicht.

Ferrocyannatrium wird nach Woehler grösstenteils unverändert ausgeschieden, es wirkt nicht wie ein Eisensalz. Auch das Platincyannatrium ist fast ohne giftige Wirkung, abweichend von den äusserst giftigen Platinsalzen und wird im Harn unverändert ausgeschieden; eben, weil der Organismus nicht die Fähigkeit besitzt aus diesen Metallverbindungen das Metall abzuspalten und zur Wirkung zu bringen,

haben diese Körper keine physiologische Wirkung als Metallgifte, aber wegen ihrer Resistenz auch keine Blausäurewirkung und verlassen unangegriffen den Organismus.

Die Stibonium und Arsoniumverbindungen zeigen die Wirkungen der übrigen Antimon- und Arsenverbindungen nicht, ebenso verhalten sich die Phosphoniumverbindungen, welche keine Phosphorwirkung besitzen. Die Wirkung des Methyltriaethylstiboniumjodids, des Tetraaethylarsoniumjodids und des Tetraaethylphosphoniumjodids sind vielmehr die gleichen wie die der substituirten Ammoniumsalze und des Curare (Lähmung der motorischen Nervenendplatten). Hier kommt also nicht die eigenthümliche Wirkung dieser Metalloidgifte selbst zur Geltung, sondern sie spielen in diesen Verbindungen die Rolle des an und für sich indifferenten Stickstoffs.

Wie die anorganischen Körper ihre Wirkungen im Organismus entfalten dafür existirt wohl keine allgemeingiltige Anschauung. Es lassen sich wohl auch hier nur gruppenweise Betrachtungen anstellen.

So zeigten Binz und Schultz, dass die Verbindungen von N. P. As. Sb. Bi. Va. sämmtlich durch eine energische Steigerung des Sauerstoffumsatzes auf die Zellen wirken, wobei sie gleichzeitig selbst mit Ausnahme der dreibasischen Phosphorsäure, abwechselnd höhere und niedere Oxydationstufen eingehen. Nach Schultz werden die lebenden Zellen von solchen Giften stärker beeinflusst, die reducirend wirken, und zwar so, dass sie den atomistischen Sauerstoff aufnehmen. Daher sei z. B. arsenige Säure in ihrer Wirkung giftiger als die Arsensäure. Die die Hauptrolle spielende Reduktion wird aber unterstützt durch die Oxydation und das chemische Verhalten des Oxydationsproduktes. Phosphorige, salpetrige und arsenige Säure sind alle stark giftig, wenn sie in den Körper eingeführt werden. (Die Angabe über die phosphorige Säure ist falsch, sie ist ganz ungiftig). Sie nehmen atomistischen O auf, wirken während dieses Vorganges als intensive Gifte und verwandeln sich in die völlig oxydirten Säuren. Die arsenige Säure wirkt also auf die Gewebe heftig reduzirend und oxydirt sich hierbei zur Arsensäure, welche wieder durch die reduzirenden Einflüsse der Gewebe zu arseniger Säure rückgebildet wird. Die Giftigkeit der arsenigen Säure und auch des Phosphors beruht also auf der Sauerstoffentziehung aus den Geweben, bei der arsenigen Säure noch dadurch fortwirkend, dass das Oxydationsprodukt durch Reduktion wieder in die ursprüngliche giftige Substanz rückverwandelt wird.

II. Kapitel.

Theorie der Wirkungen organischer Körper.

Wir haben bei den anorganischen Körpern gesehen, dass sich bestimmte Beziehungen zwischen ihrem Molekulargewicht, ihrem spektralanalytischen Verhalten innerhalb bestimmter Reihen und zwischen ihrer physiologischen Wirkung feststellen lassen. Insbesondere sieht man deutlich, dass Körper, welche isomorphe Verbindungen geben, einander auch in der Wirkung sehr ähnlich sind. Es war wahrscheinlich, wenn man die Wirkung ähnlich gebauter organischer Körper mit einander verglich und dieselben sehr ähnlich fand, dass zwischen der physiologischen Wirkung und der chemischen Struktur Beziehungen gefunden werden. Es sind nur noch wenige Pharmakologen mehr, die sich der Bedeutung dieser Untersuchungen verschliessen, oder diese Untersuchungen überhaupt nicht anerkennen.

Die physikalische Voraussetzung, dass die Wirkung der Elemente ihren Bewegungs- und Schwingungszuständen entsprechen sind von Curci auf die organischen Verbindungen in der Weise ausgedehnt worden, dass er die Behauptung aufstellte, die Wirkungen eines organischen Moleküls beruhen und resultiren aus der Wirkung der einzelnen Komponenten desselben und zwar hat der Kohlenstoff paralysirende, der Wasserstoff erregende und der Sauerstoff eine indifferente Wirkung. Die Kohlenwasserstoffe der fetten und aromatischen Reihe sind paralysirende Gruppen, weil der Kohlenstoff den Wasserstoff, welcher antagonistisch wirkt, in der Wirkung überwindet. Es ist daher die paralysirende Wirkung um so grösser, je mehr Kohlenstoff und je weniger Wasserstoff vorhanden und umgekehrt, um so kleiner, je weniger Kohlenstoff und je mehr Wasserstoff im Molekül vorhanden. In den Wasserstoff und Stickstoff enthaltenden Gruppen überwiegt die aufregende

Wirkung des Wasserstoffes die schwach paralysirende Wirkung des Stickstoffes. In den Hydroxylgruppen hat der Wasserstoff eine beträchtlich aufregende Wirkung, weil der Sauerstoff indifferent ist: es folgt nun daraus, dass die hydroxylirten Kohlenwasserstoffe eine doppelte Wirkung haben müssen. Einerseits eine aufregende durch das Hydroxyl, anderseits eine paralysirende durch den Kohlenwasserstoff. Doch kommt den Hydroxylen nach Curci's Auffassung besondere Wirkung zu, je nachdem ihre weitere Stellung ist.

Diese durchaus anders erklärbaren Resultate Curci's sind gleichsam der roheste Versuch, einen Zusammenhang der chemischen Konstitution und der biologischen Wirkung zu finden. So einfach liegen aber diese Beziehungen nicht.

Für die aliphatischen Körper verdanken wir vor allem Schmiedeberg eine Reihe von Erklärungen. Die Wirksamkeit der Substanzen, insbesondere der aliphatischen Reihe hängt vor allen Dingen von physikalischen Verhältnissen und von biologischen Verhältnissen ab. So spielt die Resorbirbarkeit einer Substanz eine grosseRolle. Eine nicht resorbirbare Substanz kann selbstverständlich nicht innerhalb des Organismus zur Wirkung gelangen. Ferner ist die grosse Löslichkeit in Wasser und die grosse Flüchtigkeit bei gewöhnlicher Temperatur für die Wirkung massgebend. So zeigen z. B. die flüchtigen Kohlenwasserstoffe des Petroleums in vollem Umfange die narkotische Gruppenwirkung der Kohlenwasserstoffe, während die flüssigen, in Wasser ganz unlöslichen, der Verdunstung unfähigen Paraffinöle und vollends die festen Paraffine gänzlich unwirksam sind. D i e W i r k s a m k e i t i m S i n n e d e r A l k o h o l g r u p p e n, d. h. n a r k o t i s c h e W i r k u n g, w i r d i m w e s e n t l i c h e n d u r c h d i e A n z a h l d e r i m M o l e k ü l e n t h a l t e n e n S a u e r s t o f f a t o m e b e d i n g t. Alle Verbindungen dieser Gruppe, welche zwei oder mehrere Sauerstoffatome in einer Kohlenwasserstoffgruppe enthalten, büssen dadurch die Wirksamkeit ein, oder werden gänzlich wirkungslos. Die Glykole stehen schon an der Grenze der Wirksamkeit. Ist aber eine Verbindung aus mehreren selbständigen Kohlenwasserstoffgruppen zusammengesetzt, so ist sie wirksam, wenn wenigstens die eine von den letzteren k e i n oder nicht mehr als e i n Atom Sauerstoff enthält. So z. B. kann der schlafmachende Paraldehyd als eine Verbindung angesehen werden, deren Moleküle gleichsam aus drei gleichartigen, je ein Atom Sauerstoff enthaltenden Theilen locker zusammengefügt ist, von denen jeder eine selbständige Rolle bei der Wirkung spielt. Schmiedeberg stellte folgende Gesetzmässigkeit für die Wirkung substituirter Körper auf:

„1. Sehr giftige Atomgruppen verlieren bei der Substitution mit den Kohlenwasserstoffen der Fettreihe die Intensität und den ursprünglichen Charakter ihrer Wirkung. Dieses Verhalten zeigen die Nitrile und Isonitrile, von denen die einen als direkte Substitutionsprodukte der Blausäure zu betraehten sind. Nur wenn die letztere sieh dureh Abspaltung im Organismus bildet, tritt die entsprechende Wirkung ein.

Beispiele: Kakodyloxyd As $(CH_3)_2$.O.As $(CH_3)_2$ kann aus dem Arsenigsäureanhydrid durch Substitution von je 1 Atom O durch $(CH_3)_2$ entstanden gedacht werden und bringt keine Arsenikwirkung hervor. Diese tritt erst nach der Zersetzung der Verbindung im Organismus ein. Ebenso verhalten sieh das Blei- und Zinntriäthyl und wohl alle anderen analogen Verbindungen.

2. Es kann auch umgekehrt die Wirksamkeit der Kohlenwasserstoffgruppe durch die Verbindung mit anderen Atomen und Atomkomplexen abgeschwächt oder ganz aufgehoben werden. Hierher gehören die Ammoniakbasen der Fettreihe. Die Wirkung derselben, z. B. des Methylamins, Di- und Trimethylamins, hat den gleiehen Grundcharakter wie die des Ammoniaks. Eine Narkose verursaehen sie nicht.

3. Wenn die Verbindung, wie in den Aethern und Estern, aus zwei Atomgruppen durch Vermittlung von Sauerstoff zusammengesetzt ist, so hängt, so weit es sieh übersehen lässt, die Wirkung des ganzen Moleküls derselben von der Natur und Beschaffenheit der beiden Komponenten ab, indem jeder der letzteren dabei eine selbständige Rolle spielt. Bestehen diese beiden Theile aus gleichartigen oder gleiehwertigen Kohlenwasserstoffen, wie es in den einfaehen und zusammengesetzten Aethern der Fall ist, so ist die Wirkung der ganzen Verbindung eine einheitliehe und die letztere gehört pharmakologisch zu den typisehen Gliedern der Alkoholgruppe. Ihnen schliessen sieh solehe Ester an, in denen die Säuren an sieh, d. h. im neutralisirten Zustande, besonders als Natriumsalze, keinerlei specifische Wirkungen haben. Die Essigsäureester und ihre Homologen sind daher ebenfalls zur Alkoholgruppe zu rechnen.

Wenn dagegen in derartigen Verbindungen die Säure an sieh giftig ist oder in irgend einer Weise ein besonderes Verhalten im Organismus aufweist, so treten diese Eigensehaften auch bei den betreffenden Estern zu Tage und bedingen eine wesentliche Abweiehung ihrer Wirkung von dem Grundcharakter der Alkoholgruppe. Beispiel Salpetrigsäureamylester.“

Ein stringenter Beweis dafür, dass zwischen der chemisehen Konstitution der Körper und ihrer physiologisehen Wirkung ein inniger Zu-

sammenhang besteht, oder noch deutlicher ausgedrückt, dass die physiologische Wirkung einer Substanz durch ihre chemische Konstitution bedingt ist, kann durch die Thatsache unumstösslich geliefert werden, dass bestimmte Aenderungen in der Konstitution bestimmte Aenderungen in der Wirkung bei ähnlichen Körpern hervorbringen, und dass ferner die Anlagerung bestimmter Molekularkomplexe an verschieden wirkenden Substanzen dieselben in physiologisch ähnlich wirkende oder auch in gleichmässig unwirksame verwandeln kann. Es gelingt leicht aus ganz besonders wirksamen Substanzen durch Anlagerung bestimmter Gruppen gleichmässig unwirksame zu erhalten und nach Abspaltung dieser Gruppen wieder die wirksamen Substanzen zu rekonstruiren. Als Beispiel will ich vorläufig nur einiges erwähnen: Nach den Entdeckungen von Crum Brown und Fraser und anderen gelingt es durch Methylirung der Alkaloide, welche ja verschiedene physiologische Wirkung haben, Körper zu erhalten, welche alle die motorischen Nervenendigungen lähmen, also Curare ähnliche Wirkungen haben. Es ist hierbei im allgemeinen gleichgiltig ob diese Alkaloide als solche Konvulsionen auslösen, wie Strychnin, Brucin und Thebain, oder ob sie es nicht thun wie Morphin, Nikotin, Atropin. Aus diesen Versuchen lässt sich sogar die allgemeine Regel ableiten, dass die zusammengesetzten Radikale, bei welchen Methyl am quaternären Stickstoff steht in derselben Weise lähmend wirken. Es können daher aus allen tertiären Basen, die meist weniger giftig sind, durch Methylirung Ammoniumbasen erzeugt werden, welche weitaus und unverhältnissmässig giftiger sind. So fand Böhm, dass im Curare zwei Basen nebeneinander vorkommen, das Curarin und das Curin. Das Curarin ist eine Ammoniumbase, das Curin eine tertiäre Base, die nur wenig giftig ist. Als Böhm aber die tertiäre Base Curin methylirte und so in eine Ammoniumbase überführte, so entstand das Curarin, welches sich als 226 mal so giftig erwies wie die Ausgangssubstanz. Dass durch die Anlagerung identischer Gruppen die Wirkung bestimmter Körper abgeschwächt oder ganz vernichtet wird, beweisen folgende Thatsachen: wenn man hydroxylhaltige Substanze, wie Phenole, Alkohole etc. in ihre gepaarten Verbindungen mit Schwefelsäure überführt, so verlieren sie ihre Giftigkeit fast vollständig. Während Phenol bekanntlich eine beträchtliche Giftwirkung bei interner Applikation zeigt, ist die Phenylschwefelsäure als Natriumsalz intern eingegeben selbst in Dosen von 30 g ganz ungiftig. Das so wirkungsvolle Morphin verliert durch Ueberführung in Morphinschwefelsäure völlig seine Wirkung und kann selbst in Dosen von 5 g ohne welchen Schaden genommen werden. Das giftige Ammoniak geht

durch Einführung der Essigsäure in das ganz ungiftige Glycocoll (Amidoessigsäure) über. Es können, um ein weiteres Beispiel anzuführen, durch Einführen von Säureradikalen in basische Reste die Wirkungen der letzteren bedeutend abgeschwächt, wenn nicht ganz aufgehoben werden. So ist das Acetamid völlig wirkungslos, während das Ammoniak ein heftiges Gift ist. Das Acetanilid (Antifebrin) ist weit weniger giftig wie Anilin. Ebenso wird im Phenetidin durch Anlagerung von Acetyl. oder Lactylradikalen die Wirkung abgeschwächt, indem die Base schwieriger angreifbar wird.

Gleichmässig wird in allen Fällen durch Einführung von Wasserstoff in die cyklischen Basen die physiologische Wirkung verstärkt, bezw. die Giftigkeit gesteigert.

So viel als Beweis und Beispiel, dass gleichmässige Veränderungen an ungleich wirkenden Substanzen ähnliche oder gleiche Veränderungen in der Wirkung setzen.

Dass bestimmte Gruppen von Substanzen ihre Wirkung durch einfache Aenderungen im Molekül etwa die Verwandlung des Charakters der Verbindung von einer Base in eine Säure verlieren, lässt sich physiologisch dadurch erklären, dass der Angriffspunkt der Substanz verschoben, bezw. aufgehoben ist, denn wir können uns das Zustandekommen der Wirkung der Substanzen auf bestimmte Zellgruppen im Organismus, d. i. die selektive Wirkung der Substanz nur so deuten, dass gewisse endständige Gruppen im Molekül in chemische Beziehungen zu Zellsubstanzen treten, von denen festgehalten werden und erst dann kann der ganze Molekularkomplex einmal im bestimmten Gewebe festgehalten (verankert) zur Wirkung gelangen. Aendern wir nun den Charakter der endständigen Gruppen, so waltet die chemische Beziehung zwischen der eingeführten chemischen Substanz und dem bestimmten Zellkomplexe nicht mehr ob. Die Substanz wird von der betreffenden Zellgruppe nicht mehr festgehalten, und kann daher auch nicht mehr zur Wirkung gelangen, wenn auch die eigentlich wirkende Gruppe völlig intakt geblieben ist. Paul Ehrlich hat als Bild für eine ähnliche Vorstellung den Vergleich mit den Farbstoffen angewendet. In allen Farbstoffen kommt eine chromophore Gruppe vor, welche sich durch dichtere Bindung auszeichnet (z. B. die Azogruppe). Alle Farbstoffe dieser Gruppe werden entfärbt, wenn man sie mit reducirenden Mitteln behandelt und so durch Einführung von Wasserstoff die dichtere Bindung der chromophoren Gruppe vernichtet. So bekommt man aus Indigblau, Indigweiss, u. s. w. Aber diese chromophoren Gruppen allein sind nicht ausreichend, um Farbstoffe zu erzeugen, sie haben nur den chromogenen

Charakter. Es müssen an sie noch saure oder basische Gruppen herantreten, z B. die Hydroxyl- oder Amidogruppen. Wenn in das Azobenzol die Hydroxylgruppen eintreten, dann erst entsteht das braune Oxyazobenzol und wenn die Amidogruppe eintritt, das schöne gelbe Amidoazobenzol. Es sind also zum Zustandekommen des Farbstoffes zwei Komponenten erforderlich, die chromophore und die salzbildende Gruppe. Die Farbe aber selbst ist wieder abhängig von der Zahl der salzbildenden Gruppen. Das Monamidoazobenzol ist gelb, das Diamidoazobenzol ist orange, das Triamidoazobenzol ist braun. Wie wir gesehen haben, werden viele Gifte durch einfache Einwirkung, z. B. Einführung von Säuren, zu ungiftigen Substanzen umgewandelt. Nencki suchte diese Verschiedenheiten auf chemischem Wege durch Unterschiede in der Oxydationsfähigkeit zu erklären. Paul Ehrlich hält jedoch diese Erklärungsversuche für nicht ausreichend und glaubt auf experimentellem Wege zum Verständniss dieser Thatsachen gelangt zu sein. So giebt es z. B. eine Reihe von Farben, welche bei Thieren das Gehirn färben; fügt man aber in diese Farbstoffkörper Schwefelsäure ein, indem man die entsprechende Sulfosäure darstellt, so verlieren sie vollkommen ihre Gehirn färbende Eigenschaft. Durch die Substitution ist also die Wirkung des Körpers verändert. Er hat seine neurotrope Funktion eingebüsst, d. h. er geht nicht mehr an die Elemente des Gehirnes heran. Man ist nun gezwungen, wenn man von Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung spricht, als Mittel noch einen dritten Begriff aufzustellen, nämlich den der Vertheilung. Wie soll man sich die selektive Fähigkeit der Gewebe vorstellen? Es handelt sich da nicht um nahe liegende chemische Beziehungen, sondern oft nur um physikalische Verhältnisse, so häuft sich das Chloroform meist in den rothen Blutkörperchen an. Nach den Pohl'schen Erklärungen wird es von dem Lecithingehalte derselben angezogen, mit dem es sich leicht mischt. Ebenso verhält es sich mit dem Myelin, durch die Anwesenheit fettartiger Stoffe. Aehnlich dürften sich die Kohlenwasserstoffe der Aether, Ketone und Sulfonverbindung verhalten. Schwieriger liegen die Verhältnisse bei anderen Gruppen chemischer Verbindungen, wie bei Säuren, Basen, Alkoholen und Phenolen, da diese ja leicht chemische Verbindungen mit bestimmten Gruppen des Protoplasmas eingehen könnten. Bei einer chemischen Verbindung wäre die Substanz durch Alkohol aus den Organen nicht extrahirbar. Das Experiment belehrt aber, dass z. B. bei Phenacetin, Cairin, Thallin die Alkoholextraktion gelingt, also keine chemische Bindung zwischen der eingeführten basischen Substanz und dem Protoplasma vorliegt.

So lässt sich auch auch aus einer Fuchsinniere durch Alkohol das Fuchsin herausziehen. Die einzige Substanz unter vielen, die eine solche Festlegung annehmen lässt, ist vielleicht das Anilin.

Wie erfolgt nun die Anlagerung dieser Substanzen? Der Vorgang der Färbung ist nach Ehrlich derselbe, wie er bei Injektion von Giften im Organismus statt hat: die Wollfaser, in Pikrinsäurelösung getaucht, nimmt aus der noch so schwachen Lösung, aus der grossen Verdünnung die Farbe auf, ebenso wie gewisse Gewebe das Gift aus der cirkulirenden Körperflüssigkeit. — Hinsichtlich der Färbung nun, bestehen zwei Theorien: die der Salzbildung und die der starren Lösung nach Witt. Dieser nimmt an, dass der Farbstoff nicht in festem Zustande in der Faser ist, sondern als Lösung. Es giebt Farbstoffe, welche in festem Zustande roth sind, in Lösung fluoresciren: die damit gefärbte Seide fluorescirt gleichfalls. Es ist kein Einwand hiergegen, dass derselbe Körper verschiedene Fasern verschieden färbt: auch Jod in verschiedenen Flüssigkeiten gelöst — in Jodkalilösung, in Chloroform u. s. w. — ergiebt verschiedene Färbung der Lösung. — Die Gewebsfaser schüttelt die Farbstoffe quantitativ aus der wässerigen Lösung aus und färbt sich so: ist die Löslichkeit in Alkohol wieder stärker, so ist die Faser durch ihn wieder entfärbbar.

Das Verhalten der Substanzen im Organismus ist nun wohl nach der Ansicht von Ehrlich ein ganz ähnliches. Alle Hirnfarbstoffe verlieren ihre hirnfärbende Eigenschaft, wenn eine Sulfosäuregruppe in sie eintritt. Die Mehrzahl der Stoffe, welche ins Gehirn gehen, gehen auch aus Wasser in Aether über, als Sulfosäuren jedoch nicht. Es sind also im Gehirn Stoffe, welche ebenso wirken, wie der Aether im Reagenzglase. Die starke Wirkung gewisser Gifte auf das Hirn beruht, auf einer Ausschüttelung durch dasselbe wie durch Aether. — Die Lokalisation der verschiedenen Substanzen in den Körpergeweben beruht auf einer Ausschüttelung durch dieselben. In den Zellen verschiedener Organe sind verschiedene chemische Gruppen enthalten, und einzelne Körper, wie das Myosin z. B., haben wieder in alkalischer oder neutraler oder saurer Lösung ganz verschiedene Fähigkeiten, so dass sich die verschiedensten Möglichkeiten einer Endwirkung ergeben. Einzelne Substanzen werden wohl nicht vom lebenden Protoplasma aufgenommen, sondern von anderen zwischenliegenden Körpern — so gewisse Farbstoffe von den Nervenscheiden. — Ein Beispiel für eine starre Lösung giebt die Jodstärke, welche man früher für eine chemische Verbindung hielt, während sie nach Mylius auch eine starre Lösung darstellt, indem die Stärke von Jod durchtränkt ist. Dieselbe Blaufärbung nun bei der Lösung von Jod zeigen

gewisse Derivate der Cellulose, die amyloide Substanz und die Cholalsäure. In diesen Körpern sind gewisse Struktur-Komponenten gleich. Die Fähigkeit, eine starre Lösung zu erzeugen, setzt also gewisse chemische Eigenschaften voraus, und zwar gehören solche Konfigurationen immer einer ganzen Klasse an.

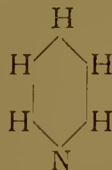
Das Ehrlich'sche Gleichniss von der chromophoren Gruppe lässt sich in der Gruppe der Cocaine schön durchführen. Alle Cocaine im chemischen Sinne (Ecgoninverbindungen) machen bei der Maus dieselben pathologischen Veränderungen der Leber, aber anästhesirend wirkt nur das Cocain mit der Benzoylgruppe, während die Methylgruppe das Ecgonin nur an das Nervensystem heranbringt. Die Benzoylgruppe wäre nun die anästhesiophore, die Methylgruppe die anästhesiogene Gruppe. Ehrlich will diese seine Anschauung als einen neuen Weg zur Synthese neuer Arzneimittel betrachtet wissen. Zuerst hat man eine Gruppe von Substanzen zu wählen, welche an gewisse Organe herantreten und in diese Substanzen, welche nun myotrop, neurotrop etc. sind, könnte man nun verschiedene Gruppen einführen, welche einen toxischen bezw. therapeutischen Einfluss ausüben.

Die Theorie von Oskar Loew (natürliches System der Giftwirkung, München 1893) geht dahin, dass alle diejenigen Stoffe, welche noch bei grosser Verdünnung in Aldehyd oder in Amidogruppen eingreifen, Gifte für alles Lebende sein müssen, indem hierbei Substitutionen eintreten. Daher nennt er diese Gruppe von Giften substituirend wirkende. Je reaktionsfähiger nun ein Körper in dem Sinne ist, dass er mit einer Aldehyd oder Amidogruppe leicht reagiren kann, desto grösser ist seine Wirksamkeit, bezw. seine Giftigkeit. So sind die für Aldehyd und Ketongruppen besonders reaktionsfähigen Basen Hydroxylamin und Diamid sehr stark wirkende Gifte für Pflanzen und thierische Organismen, ja noch Derivate des Hydroxylamins, wie das Benzenylamidoxim $C_6H_5-C\begin{matrix}\diagup NH_2\\ \diagdown NHO\end{matrix}$. Hingegen sind andere Ketoxime, da sie in diesem Falle nicht mehr reaktionsfähig sind, für höhere Thiere nur ausnahmsweise giftiger als die Ketone aus denen sie entstanden sind. Das für Aldehyd und Ketongruppen so ungemein reaktionsfähige Phenylhydrazin ist aus diesem Grunde ein sehr heftiges Blutgift. Das Anilin hingegen, welches schwieriger mit Aldehyd reagirt, ist ein schwächeres Gift als das Phenylhydrazin, ebenso wie freies Ammoniak ein schwächeres Gift ist als Diamid. Der am Wasserstoff haftende Stickstoff kann unter Umständen äusserst leicht, unter anderen wieder

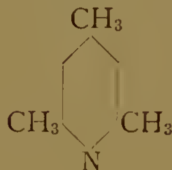
äusserst schwer in die Aldehydgruppen des Protoplasmas eingreifen. Benachbarte Gruppen bedingen dessen Labilitätsgrad, die Reaktionsfähigkeit.

Körper mit tertiär gebundenem N, welche geringe oder keine Giftwirkung besitzen, können durch Reduktion und Bildung der Imidgruppe zu starken Giften werden.

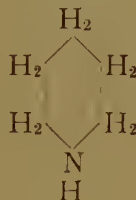
Pyridin



Collidin

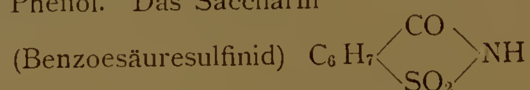


Piperidin



So ist das Piperidin ein weit stärkeres Gift als das Pyridin, das Pyridin intensiver wirkend als das Collidin, das Tetrahydrochinolin energischer wirkend als das Chinolin selbst. Daher ist auch das Pyrrol weit giftiger als das Pyridin. Diese Thatsachen lassen sich nach Loew leicht durch die Zunahme der Reaktionsfähigkeit gegenüber den labilen Aldehydgruppen des Protoplasmas erklären. Sie werden noch gestützt durch Beobachtungen, welche zeigen, dass Körper mit labilen Amidogruppen in ihrer Giftwirkung zunehmen, wenn noch eine zweite Amidogruppe in den Körper eingeführt wird, die Giftigkeit aber abnimmt, wenn die Amidogruppe in die Imidogruppe übergeht. So sind die Phenylendiamine giftiger als Toluidine. Wenn im Anilin ein Wasserstoff der Amidogruppe durch Alkyl ersetzt wird, die Amidogruppe also in eine Imidogruppe übergeht, so nimmt die Giftwirkung ab, da dieses substituirte Anilin mit Aldehyden schwierig reagirt. Diese Körper haben dann keine Krampf erregende Wirkung mehr. Wenn aber das Alkyl nicht in der Seitenkette ist, sondern einen Kernwasserstoff ersetzt, also die Amidogruppe intakt bleibt, so bleibt auch die krampferregende Wirkung. Dieselbe Thatsache lässt sich noch viel besser demonstriren an der Abschwächung der Wirkung durch den Eintritt von sauren Resten in die Amidogruppen. So ist das Acetanilid weit ungiftiger, aber auch chemisch mit Aldehyd weniger reaktionsfähig wie Anilin. Ebenso ist das Acetylphenylhydrazin (Pyrodin) weit weniger giftig, aber auch chemisch mit Aldehyd weniger reaktionsfähig wie das Phenylhydrazin. Eine solche Abschwächung der Giftigkeit durch Abschwächung der chemischen Reaktionsfähigkeit gegenüber Aldehydgruppen lässt sich noch an vielen anderen Beispielen beweisen, auf die wir noch im Verlaufe zurückkommen werden.

Die Giftigkeit der Phenole erklärt Loew durch ihre leichte Reagirfähigkeit mit labilen Atomgruppen besonders Aldehyden. Diese Reagirfähigkeit nimmt ab, wenn negative Gruppen Carboxyl- oder Sulfosäuregruppen in das Molekül eintreten. Daher ist die Salicylsäure weniger giftig wie das Phenol. Das Saccharin

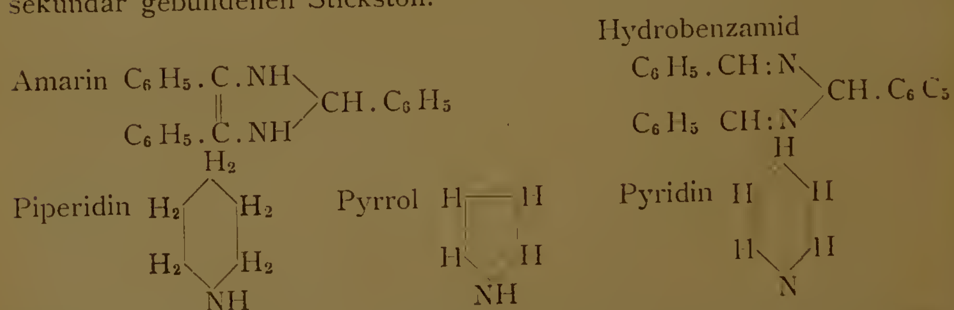


ist ganz ungiftig, da durch das gleichzeitige Vorhandensein der Reste der Carboxyl- und Sulfosäuregruppe die Imidgruppe nur sehr wenig reaktionsfähig ist.

Diese Anschauung Loew's lässt sich aber nicht in allen Gruppen mit gleich viel Glück als einziger Erklärungsversuch durchführen. Besonders bei der Wirkung der Blausäure und ihrer Derivate lässt sich diese Theorie nur gezwungen anwenden. Die Loew'schen Ausführungen gipfeln in folgenden Schlussfolgerungen:

„I. Jede Substanz, welche noch bei grosser Verdünnung reagirt, ist ein Gift. Beispiele Hydroxylamin, Phenylhydrazin.

II. Basen mit primär gebundenem Stickstoff sind ceteris paribus schädlicher als solche mit sekundär gebundenem und diese wieder schädlicher als solche mit tertiär gebundenem Stickstoff. Xanthin mit drei N H Gruppen ist nach Filehne giftiger als Theobromin mit einem N H und dieses wieder giftiger als Coffein. Amarin ist giftig, das isomere Hydrobenzamid nicht. Piperidin und Pyrrol sind giftiger als Pyridin. Pyridin und Hydrobenzamid haben tertiär, Amarin, Piperidin und Pyrrol sekundär gebundenen Stickstoff.



Die am Stickstoff methylirten Basen: Strychnin, Brucin, Codein, Morphin und Nikotin sind weit weniger giftig als die ursprünglichen Alkaloide und zum Theil von anderer Wirkung. Ausnahmen von Satz II infolge specieller Verhältnisse kann es allerdings geben, werden aber selten sein. So scheint z. B. für gewisse Arten von Spaltpilzen Chinolin schädlicher zu sein als Tetrahydrochinolin. (Letzteres ist sekundär, ersteres mit tertiär gebundenem Stickstoff.)

Methyl- Aethyl und Amylanilin wirken anders (und schwächer) als Anilin.

Dass bei dem Eintritt von Radikalen in die ursprüngliche Base es hinsichtlich der Giftwirkung besonders darauf ankommt, ob der am Stickstoff befindliche Wasserstoff ersetzt wird, oder der an Kohlenstoff- oder Sauerstoffatomen befindliche versteht sich für jeden Chemiker von selbst. Nur wenn die Substituirung am Stickstoff erfolgt, lässt die Aldehydnatur des aktiven Eiweisses auch die Abschwächung des Giftcharakters voraussehen.

Erfolgt die Substituirung am Sauerstoff, so kann der Giftcharakter sogar zunehmen: so ist z. B. nach Stolnikow das Dimethylresorcin ein stärkeres Gift als das Resorcin.

III. Wird in einem Gifte durch Einführung gewisser Gruppen oder Aenderung der Atomlagerung der chemische Charakter labiler, so nimmt der Giftcharakter zu, im entgegengesetzten Falle aber ab.

Beispiele: Die Einführung von Hydroxylgruppen in den Benzolkern steigert die Reaktionfähigkeit. So findet man auch, dass Trioxybenzole (Phloroglucin, Pyrrogallol) schädlicher sind, als Dioxybenzole (Resorcin z. B.) und diese schädlicher als Monoxybenzol (Phenol). Werden die Hydroxylgruppen durch elektronegative und sonst unschädliche Gruppen in einem Gift ersetzt, so nimmt zugleich mit der Labilität die Giftigkeit ab. Morphinaetherschwefelsäure wirkt weit schwächer und anders als Morphin (Stolnikow). Der am Stickstoff haftende Wasserstoff im Phenylhydrazin hat eine weit labilärere Stellung als der im Anilin, welches sich vom Phenylhydrazin nur durch ein Minus einer Imidgruppe (NH) unterscheidet: ersteres erweist sich denn auch weit giftiger als letzteres. Sulfocyansaures Ammon tödtet allmälig die Pflanzen, das isomere Thiocarbamid aber nicht. Binitronaphtolnatrium ist ziemlich stark giftig, die Sulfoverbindung des Binitronaphtols aber nicht merklich. Körper mit doppelt gebundenem Kohlenstoff (Allylsenföl, Acrolein) sind meist reaktionsfähiger und giftiger als nahestehende Verbindungen mit einfacher Bildung. Neurin ist giftiger als Cholin.

IV. Von demselben Gifte wird dasjenige Protoplasma am schnellsten getödtet, welches die grösste Leistungsfähigkeit entwickelt.

Beim Tetrahydrochinolin geht die Spaltpilzenentwicklung viel langsamer vor sich, als bei dem an Stickstoff methylirten Tetrahydrochinolin. Pyrrol ist viel giftiger wie Pyridin."

Interessante Resultate, welche für die Theorie der Wirkung verwerthbar sind, ergaben sich ferner aus den Untersuchungen von Loew und

Bokorny über die Einwirkung von Substanzen auf die Wachsthumbeeinflussung der Algen.

Mit der Zunahme der Alkalität, beziehungsweise durch den Eintritt stickstoffhaltiger Gruppen, wächst die schädliche Wirkung der Substanzen auf Algen. Urethan schadet also nichts, bei Harnstoff kränkeln sie nach einigen Tagen, bei Guanidin sterben sie nach einigen Stunden ab; treten in das Molecül des Harnstoffes oder Guanidins Säuregruppen ein, die den alkalischen Charakter abschwächen, so verschwindet auch wieder die schädliche Wirkung, wie Versuche mit Hydantoin und Kreatin ergaben.

Wir sehen aus diesen wenigen Versuchen einer Theorie der Wirkungen, dass, wenngleich eine Beziehung zwischen Konstitution und Wirkung nicht wegzuleugnen ist, uns dennoch eine Theorie mangelt, welche alle die Thatsachen, welche sich auf die Wirkung der anorganischen und organischen Stoffe auf die Organismen verschiedenster Art beziehen und für alle Organismen und Organe erklären kann. Diese Schwierigkeiten liegen wohl hauptsächlich in der mangelhaften Kenntnis der selectiven Kraft der Organe, die wir zum Theil aus den histologischen Färbungen, zum Theil aus den toxikologischen Experimenten kennen. Die chemischen Ursachen dieser selectiven Kraft kennen wir kaum, wie etwa beim Alkohol und Chloroform, auch nur vermuthen. Bei den meisten Substanzen fehlt uns auch für die Vermuthung die Basis. Die Loew'sche Ansicht, die ebenso geistreich wie einfach ist, kann uns auch nur für bestimmte Gruppen von Körpern, welche mit Aldehyd oder Amidgruppen zu reagiren im Stande sind, eine befriedigende Erklärung geben. Sie kann uns aber nicht erklären, weshalb besondere Zellgruppen, besonders Organe, besonders und nur gerade diese von den Substanzen zur Wirkungsstätte erwählt werden. Denn die Loew'sche Theorie spricht von Protoplasma überhaupt. Jedes Protoplasma in jedem Organe und Gewebe besitzt aber labile Aldehyde und Amidogruppen, welche zum Zustandekommen der Wirkung, der chemischen Reaktion innerhalb des Organismus nach der Loew'schen Anschauung nothwendig sind. Für die selective Funktion der Mittel entbehren wir eines Erklärungsversuches. Es ist aber anzunehmen, dass thatsächlich solche Erklärungsversuche bei dem gegenwärtigen Stande des Wissens schon möglich sind, und die Ehrlich'schen Anschauungen sind wohl der erste Schritt zu einer solchen Erklärung.

Die selective Kraft der Zellen und der Zelltheile für gewisse Farbstoffe, so für saures und basisches Fuchsin giebt uns wohl nur ein Bild

von der Selection für gewisse Mittel, ist aber an und für sich noch keine Erklärung. Wir sehen z. B. bei dem Strychnin, dass das Rückenmark eine besondere Selectionskraft für dieses Alkaloid besitzt, eine Selectionskraft, welche der des Quecksilbers für den Goldstaub im gepulverten Quarz zu vergleichen ist. Wären wir nun im Stande die Ursachen dieser Selectionskraft der Gewebe zu erforschen bezw. wären wir im Stande diejenigen chemischen Gruppen in den Nervenelementen des Rückenmarkes zu erkennen, welche das im Kreislaufe sich befindende Strychnin festhalten, und zur Wirkung bringen, oder wären wir in der Lage, diejenigen Gruppen im Strychnin, welche das Festhalten an den Rückenmarkselementen bedingen, zu bestimmen, so würden wir die Möglichkeit besitzen, eine Reihe von Körpern zu konstruiren, welche nur im Rückenmark haften und dort zur Wirkung gelangen, wobei wir die Wirkung durch Synthesen mit bestimmten wirkungsvollen Gruppen beliebig hervorrufen könnten.

Wir besitzen bereits ein recht reiches empirisches Material, welches uns gestattet auf Grund der verschiedenartigsten Versuche mit wirkenden und nicht wirkenden Substanzen uns ein Bild davon zu machen, wie bestimmte Atomgruppierungen in bestimmten Stellungen entweder selbst wirken oder durch Anlagerung an einen anderen Atomkomplex dessen Wirkungen auslösen. Wir wissen auch, wie bestimmte Atomgruppierungen durch Anlagerung an bestimmte physiologisch wirksame Substanzen, deren Wirkung durch ihren Eintritt entweder gänzlich aufheben oder wesentlich abschwächen oder der Wirkung eine andere Richtung geben, das heisst einen anderen als den der Grundsubstanz eigenthümlichen physiologischen Effekt auslösen.

Es kann derselbe Körper sich übrigens, abgesehen von der Dosis, unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen im Organismus sehr verschieden verhalten.

So setzt z. B. Chinin bei Fieber die Temperatur um 3—4 Grad herunter, während im gesunden Organismus die Temperatur nur sehr wenig herabgesetzt wird.

Aehnlich verhält sich die Salicylsäure, welche beim akuten Gelenkrheumatismus das Fieber prompt herabsetzt, bei anderen fieberhaften Erkrankungen schwach oder gar nicht wirkt und im gesunden Organismus gar keine temperaturherabsetzende Wirkung äussert.

Zum Zustandekommen der Wirkung sind mehrere Faktoren nothwendig. Ein wirksamer Körper, welcher aber an sich noch keine Wirkung zu entfalten braucht, aber sie schon an und für sich entfalten kann. Dieser wirksame Körper muss durch eine endständige Gruppe

mit dem bestimmten Organ oder mit verschiedenen Organen oder Geweben in Kontakt kommen, wo er den Hauptkörper zur Wirkung bringt. Dabei ist nicht ausgeschlossen, dass die endständige Atomgruppe, welche die chemische Beziehung zwischen Gewebe und dem wirksamen Körper zu Stande bringt, also die Verankerung im Gewebe bewerkstelligt, selbst an der Wirkung betheiligt ist. Andererseits kann der Grundkörper auch bloss der Träger der wirksamen Gruppen in der Weise sein, dass er den wirkenden Gruppen jene stereochemische Konfiguration verschafft, welche es erst ermöglicht, dass sie mit einer bestimmten Atomgruppierung eines Gewebes chemisch reagirt, beziehungsweise abgebaut oder aufgespalten wird.

Der Weg zur steigenden Erkenntniss aller dieser Beziehungen ist die Beobachtung der verschiedenen wirksamen Körperreihen, der Möglichkeiten unter welchen sie ihre Wirkung ganz oder theilweise einbüssen, sowie insbesondere das physiologische und chemische Studium derjenigen Substanzen, welche schon in kleinsten Dosen sehr starke Wirkungen und meist in einem bestimmten Organe oder Gewebe entfalten, wie z. B. die Pflanzenalkaloide.

Die oben angedeutete Anschauung, dass der wirkende Körper eine endständige Gruppe trägt, wenn er nicht schon als solcher reaktionsfähig, welche mit dem bestimmten Gewebe vermöge ihres Baues oder ihrer sterischen Anordnung chemische Beziehungen herstellt, lässt sich an vielen Beispielen demonstriren. Es kann ferner gezeigt werden, dass selten der die Verbindung herstellende Theil, sondern meist der wirkende Hauptkörper oder eine andere wirkende Seitenkette die thatsächliche physiologische Wirkung auslöst. Es müssen daher zweierlei Gruppierungen in jeder wirkenden Substanz unterschieden werden. Erstens die Seitenkette oder der Rest, welcher die chemischen Beziehungen zwischen der chemischen Verbindung und dem Gewebe herstellt und das gesammte Molekul des wirkenden Körpers in dem betreffenden Gewebe verankert. (Verankernde Gruppe.) Zweitens die wirkende Gruppe, die nach der erfolgten Verankerung im Gewebe zur Reaktion mit dem Gewebe gelangt, wobei die Wirkung zur Geltung kommt. Es können aber diese beiden, die verankernde und die wirkende Gruppe der Substanz, eine und dieselbe Atomgruppirung sein. Wird die verankernde Gruppe verändert oder geschlossen, so kann eine andere als die ursprüngliche physiologische Wirkung zu Stande kommen, wenn noch eine andere verankernde Gruppe vorhanden ist, die nunmehr zur stärkeren Geltung gelangt. Da diese andere Gruppe aber Beziehungen zu einem anderen Gewebe oder Organe herstellt, so kann eine andere

physiologische Wirkung ausgelöst oder eine dem Gesammtmolekül eigenthümliche physiologische Wirkung stärker betont, beziehungsweise allein zur Geltung gebracht werden. Dieser Fall tritt ein, wenn im Molekül mehrere Verankerungspunkte und mehrere verschieden wirkende Gruppen vorhanden sind. Die chemisch reaktionsfähigste verankernde Gruppe beherrscht in erster Linie die Situation.

Es kann auch der Fall eintreten, dass sich der Organismus den Verankerungspunkt durch eine meist oxydative Veränderung der chemischen Substanz erst schafft.

Hierfür einige Beispiele.

Morphin hat bekanntlich starke hypnotische Effekte. Im Morphin müssen wir das eine von den beiden vorhandenen Hydroxylen als den Verankerungspunkt ansehen. Wird dieser durch Einführung einer Schwefelsäuregruppe geschlossen, so kann das sonst unveränderte Morphin nicht mit dem Gewebe des Centralnervensystems in Kontakt treten (von demselben festgehalten werden) und es wird in dem Falle überhaupt keine Wirkung ausgelöst, weil ja die Einführung negativer Säuregruppen die Reaktionsfähigkeit der Substanzen mit den Geweben überhaupt aufhebt. Wird aber das Hydroxyl nur durch Einführung eines organischen Radikals durch Verätherung oder Veresterung verschlossen, wird Acetylmorphin, Methoxy- oder Aethoxymorphin dargestellt, so wird der hypnotische Effekt stark in den Hintergrund gedrängt, während die strychninähnliche Wirkung auf die Centren im Rückenmarke und auf das Respirationscentrum, welche ja auch dem Morphin eigen ist, aber bei diesem nur wenig zur Geltung kommt, in den Vordergrund tritt und das Bild der physiologischen Wirkung dieser Substanzen (der Codeine) völlig beherrscht.

Die Existenz von sauren Eigenschaften oder die Einführung saurer Gruppen können, wie wir gesehen haben, die Wirkung eines Körpers völlig aufheben, oder es kann ein solcher natürlich so gebildeter Körper von Haus aus ohne jede Wirkung sein, da die endständige Säuregruppe die chemische Reaktionsfähigkeit (Verankerung) einer jeden anderen Seitengruppe durch ihre Prävalenz herabsetzt oder ganz aufhebt. Wir sehen beim Morphin, dass infolge des Eintrittes der Schwefelsäure, trotz Existenz einer zweiten angreifenden verankernden Gruppe, die durch die Wirkung der Codeine bewiesen erscheint, das Molekül nicht zur Wirkung gelangen kann und nur in sehr grossen Dosen zeigt sich auch bei der Morphiumätherschwefelsäure eine strychninähnliche, codeinartige Wirkung, während die hypnotische wegen Verdeckung des Hydroxyls völlig verschwunden ist.

Dass nicht etwa beim Morphin der Eintritt der Alkylgruppe bei der Bildung der Codeine die neue Wirkung schafft, indem durch die Methoxylgruppe innigere Beziehungen zum Rückenmark geschaffen werden, sondern dass thatsächlich eine schon vorhandene angreifende Gruppe nunmehr zur vollen Geltung kommt, beweist folgendes.

Der Eintritt der Methoxylgruppe bedingt keineswegs eine erleichterte Reaktionsfähigkeit mit dem Rückenmarke. Es kann sogar das Gegentheil der Fall sein.

Strychnin und Brucin sind in ihren physiologischen Wirkungen ganz gleich, beide wirken sie auf die Vorderhörner des Rückenmarkes und lösen die charakteristischen Strychninkrämpfe aus. Der Unterschied besteht nur darin, dass Strychnin 40 mal stärker wirkt als die gleiche Dosis Brucin. Chemisch unterscheiden sich diese beiden Alkaloide dadurch, dass Brucin als ein Strychnin aufzufassen ist, in dem zwei Wasserstoffe der Phenylgruppe durch zwei Methoxylgruppen ersetzt sind.



$$C_{15}H_{17}N_2O_2—C_6H_5$$

Strychnin



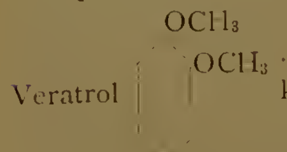
$$C_{15}H_{17}N_2O_2—C_6H_3\ (OCH_3)_2$$

Brucin

Also die Einführung von Methoxylgruppen bedingt nicht etwa intimere Beziehungen zum Rückenmark, sondern schwächt sie in diesem Falle bedeutend ab. Es muss also eine andere Gruppirung sein, welche die Anheftung des Strychnins und des Codeins an das Rückenmark besorgt. Scheinbar spricht für die Vermuthung, dass eine Methoxylgruppe intimere Beziehungen einer Substanz zum Rückenmarke (insbesondere in den Vorderhörnern derselben) bedingt, das Verhalten des Guajacols. Guajacol hat



krampferregende (tetanisirende) und lähmende Eigenschaften, dem

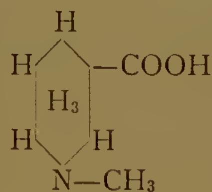
Veratrol 

kommen nur lähmende zu. Doch findet man, dass das Brenzcatechin ebenfalls stark excitirende und krampferregende Wirkungen äussert und zwar in stärkerem Masse als Guajacol.

Die Verdeckung des sauren Charakters, welcher eine Substanz verhindert, trotz des Vorhandenseins einer verankernden Gruppe sich an ein bestimmtes Gewebe anzuheften, kann die einer Substanzen innewohnenden physiologischen Eigenschaften nunmehr zur Wirkung gelangen lassen. Hierbei muss die verdeckende Gruppe keineswegs an der Wirkung betheiligt sein. Die Wirkung ist lediglich in der ursprünglichen Substanz gelegen, konnte aber wegen der sauren Eigenschaften nicht zur Geltung kommen.

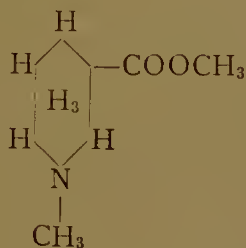
Als Beispiel diene:

Das Arecaidin ist ohne jedwede Einwirkung auf den thierischen Körper. Chemisch ist es Methyltetrahydronikotinsäure



Das Arecolin, das wirksame Princip der Arecanuss (Frucht der Areca Catechu) ist giftig, die physiologischen Eigenschaften nähern sich gleichzeitig dem Pilocarpin, dem Pelletierin und dem Muscarin. Daher hat die Arecanuss auch wurmtreibende Eigenschaften.

Das Arecolin ist chemisch der Methyläther des Arecaidins, also der Methyltetrahydronikotinsäure.



Durch Verdeckung der sauren Gruppe gelangen die Wirkungen der hydrirten Base erst zur Geltung. Auch der Aethylaether des Arecaidins wirkt in gleicher Weise.

Man muss wohl auch annehmen, dass dieselben Verhältnisse beim Cocain obwalten.

Wir wissen, dass im Cocain die anaesthesirende sowie die übrigen physiologischen Eigenschaften in inniger Beziehung zum Benzoylrest stehen. Das Ecgonin (das Cocain ist Benzoylecgoninmethylester) ist aber eine Säure mit einer freien Carboxylgruppe. Dem Benzoylecgonin gehen aber wegen seines sauren Charakters, der freien Carboxylgruppe, die bekannten physiologischen Eigenschaften des Cocains ab, es ist auch

20mal weniger giftig als Cocain. Erst durch Verdeckung der Carboxylgruppe kommt die eigenthümliche Wirkung des Cocains zum Vorschein. Es ist gleichgiltig, durch welchen Alkohol die Veresterung erfolgt. In jedem Falle treten die typischen anaesthesierenden Wirkungen des Cocains auf, während diese der freien Säure nicht zukommen. Es ist also nicht der eintretende Alkylrest, welcher wirksam ist, sondern er macht nur eine die Wirkung aufhebende Gruppe unschädlich und der typische verankernde Punkt kann nunmehr zur Geltung gelangen.

Es können also nach dem Ausgeführten nicht wirkende Körper in wirkende, oder wirkende in anders wirkende oder schliesslich wirksame in unwirksame durch chemische Veränderungen, welche die Angriffspunkte betreffen, verwandelt werden. Eine mehr larvierte Eigenschaft wird entwickelt, wenn man die hervorstechendste in ihrer Wirkung aufhebt oder beschränkt.

Dass die verankernde Gruppe oft mit der Wirkung selbst nichts zu thun hat, lässt sich beim Chinin schön zeigen.

Chinin und Cinchonin unterscheiden sich chemisch dadurch, dass das Chinin eine Methoxylgruppe in der Parastellung im Chinolinrest trägt, während das Cinchonin diese Gruppe entbehrt. Das Cinchonin wirkt nur unsicher, während das Chinin prompt antipyretische Effekte auslöst und specifisch gegen die Malaria wirkt. Es ist aber für den Effekt gleichgiltig ob im Cinchonin der betreffende Wasserstoff durch eine Methoxy-, Aethoxy-, Amyloxygruppe ersetzt wird. Da diese Gruppen, wie im speciellen Theil gezeigt wird, die specifische Wirkung nicht hervorbringen (dieselbe wird durch den sogenannten Loiponantheil des Chinins bewirkt), müssen wir wohl annehmen, dass die Alkyloxygruppe, welche den Unterschied zwischen dem sicher wirkenden Chinin und dem unsicher wirkenden Cinchonin ausmacht, die angreifende verankernde Gruppe ist, welche die Beziehungen zwischen Gewebe und Substanz herstellt, wo dann nach der Anheftung die chemische Reaktion zwischen den wirkenden Theilen des Hauptmoleküls vor sich geht, welcher erst die physiologische Wirkung hervorruft. Da dem Cinchonin dieser angreifende Punkt fehlt, so wird seine Wirkung unsicher. Sie scheint überhaupt erst dadurch zu Stande zu kommen, dass der Organismus das Cinchonin in der Parastellung oxydiert und so ein Hydroxyl als angreifenden Punkt einführt.

Meist bringt in aromatischen Substanzen der aliphatische Antheil oder eine kleine Seitenkette in sehr vielen Fällen ein Hydroxyl den Hauptkörper zur Wirkung. Diese aliphatischen Antheile oder die

Hydroxyle sind bei weitem reaktionsfähiger und leichter angreifbar als die meist schwer reagirenden Ringe, bei denen sich der Organismus selbst Angriffspunkte schaffen muss.

Die Gesammtwirkung eines Mittels müssen wir als aus zwei Hauptcomponenten bestehend betrachten. Die Wirkung des Mittels auf ein bestimmtes Gewebe und die Wirkung, welche dieses nun chemisch veränderte (gereizte oder gelähmte) Gewebe im Organismus zu Wege bringt.

Nach Harnack muss ein Stoff um irgendwie heilend zu wirken im Stande sein eine gewisse Veränderung im Organismus hervorzubringen, welche bei einer bestimmten Krankheit von Nutzen sein kann.

Schulze fasste seine Anschauungen über die Beziehungen zwischen Medikament und Organismus in folgende drei Regeln zusammen:

1. Die Wirksamkeit eines Medikamentes hängt ab in erster Linie von der engeren oder weiteren Beziehung, die zwischen ihm und irgend einem Organ besteht.

2. Die physiologische Wirkung eines Medikamentes auf ein Organ ist weiter abhängig von der Quantität des Arzneimittels, in der Art, dass je nach der zur wirklichen Aktion gelangenden Menge Erscheinungen auftreten, die in dem Zuckungsgesetz eine völlige Analogie finden.

3. Dieser Satz unterliegt bei pathologischen Zuständen der Organe, also für die Therapie, der nämlichen Modifikation, die wir für das Zuckungsgesetz von absterbenden Nerven kennen. Es bedarf unter bestimmten pathologischen Verhältnissen nur eines geringen Quantums eines Arzneimittels um den Effekt zu erzielen, den man, vom normalen Organ ausgehend erst von grösseren Dosen erwarten müsste.

Wir haben im Vorhergehenden möglichst die Frage zu beleuchten gesucht, wie von chemischen Gesichtspunkten aus, der Aufbau der Körper in Beziehungen steht dazu, wie der Körper zur Wirkung gelangt, in den Detailkapiteln wird man die Bedeutung jeder Gruppe kennen lernen.

In inniger Beziehung zu der Frage nach dem Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung steht eine zweite Frage: Besteht auch eine Abhängigkeit zwischen Wirkung und chemischer Veränderung der Substanzen. Diese Frage erregte bis nun seltener die Aufmerksamkeit der Pharmakologen und Kobert, welcher wenigstens eine präcise Ansicht hierüber äussert, spricht sich folgendermassen aus:

„Die Stärke der Wirkung eines Mittels ist der Stärke der Umwandlung, welche es in chemischer Hinsicht im Organismus erfährt, nicht nur nicht proportional, sondern sie steht damit in gar keinem Zusammenhange

d. h. sehr stark wirkende Mittel, wie Atropin und Strychnin durchwandern den Organismus ganz unzersetzt, während z. B. Tyrosin eine vollständige Verbrennung zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser erleidet, dabei aber ungemein schwach wirkt. Wir haben hier einen wichtigen Unterschied zwischen Nahrungs- und Arzneimitteln, denn die Leistung eines Nahrungsmittels für den Haushalt des Organismus ist verglichen mit den anderen, welche aus denselben Elementen bestehen, direkt proportional der davon gelieferten lebendigen Kraft, d. h. die Stärke der Zersetzung, welche es erleidet. Damit soll nicht etwa gesagt sein, dass der Stoffwechsel von den Arzneimitteln nicht beeinflusst würde, im Gegentheil verändern ihn einige, wie Phosphor und Chinin in sehr hochgradiger Weise. Aber diese von den Arzneimitteln bedingte Veränderung des Stoffwechsels ist eben nicht proportional der Stärke der chemischen Zersetzung oder der sonstigen physiologisch-chemischen Umwandlung, welche das Arzneimittel erleidet. Falls letzteres gar keine chemische Umwandlung erleidet, so redet man in der physiologischen Chemie wohl von der sogenannten Contaktwirkung, ohne dass dadurch das Wunderbare des dabei vor sich gehenden Vorganges uns verständlicher würde."

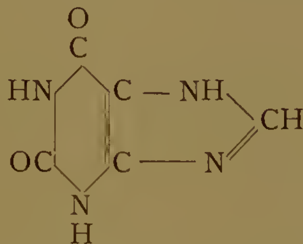
Diesen Anschauungen gegenüber wollen wir die folgenden entwickeln. Es lässt sich bei den meisten Körpern zeigen, dass wenn sie im Organismus zur Wirkung gelangt sind, sie eine bestimmte chemische Aenderung erfahren haben. Bei den anorganischen Körpern haben wir schon darauf verwiesen, wie Binz und Schulz die Wirkung einer Reihe von Körpern, wie des Arsens, des Phosphors etc. auf die Weise erklären, dass die arsenige Säure sich durch Reduktion der Gewebe höher oxydirt zu Arsensäure, dass erstere durch die reducirende Wirkung der Gewebe wieder regenerirt wird, um ihre giftige Wirkung weiter durch Reduktion fortzusetzen. Der Phosphor, welcher ja sehr leicht oxydabel ist, wirkt nicht etwa durch sein Molekül, sondern durch seine intensive reducirende Wirkung, welche die Zellen auf das heftigste schädigt. Hiebei oxydirt sich der Phosphor zu phosphoriger Säure. Es handelt sich also hier nicht etwa um eine katalytische unerklärte Wirkung, sondern wir knüpfen an diese Wirkungen bestimmte Vorstellungen und erkennen, dass die wirkende Substanz bei der Wirkung eine chemische Veränderung erleidet.

Noch deutlicher lässt sich diese Vorstellung bei organischen Körpergruppen nachweisen. Es lässt sich zeigen, dass wirkende Körper eine chemische Veränderung, oft auch einen Abbau des Moleküls erleiden und dass dieselben Körper, wenn sie so resistent gemacht werden,

dass sie keine chemische Veränderung im Organismus mehr erleiden, nicht mehr wirken. Ja wir erkennen in bestimmten Körperklassen, wie z. B. in der Phenetidinreihe schon aus dem Harne nach einer Einführung einer neuen zu prüfenden Substanz dieser Reihe, ob wir es mit einer wirksamen Substanz zu thun haben oder nicht, daran, ob wir Abbauprodukte nachweisen können oder nicht.

Von einigem Interesse für diese Beweisführung werden folgende Beispiele sein:

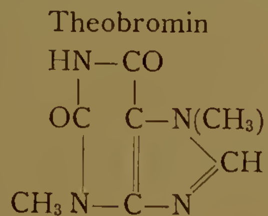
Das Xanthin



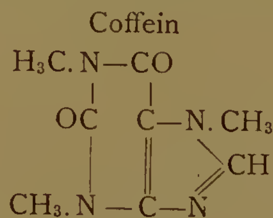
besitzt keine contrahirende Wirkung auf den Herzmuskel, hingegen hat es die Eigenschaft Muskelstarre hervorzubringen und das Rückenmark zu lähmen. Dem Xanthin kommt gar keine tonisirende Wirkung auf den Herzmuskel zu, im Gegentheil es producirt einen atonischen Zustand desselben.

Treten nun aber Methylgruppen an die Stickstoffe, so entstehen Theobromin und Coffein (Dimethylxanthin und Trimethylxanthin).

Theobromin



Coffein



Das Theobromin mit zwei Methylen verursacht einen leichten Anstieg im Herztonus. Das Coffein mit drei Methylen macht prononcirte idiomuskuläre Contractionen des embryonalen Herzens. Die tonisirende Wirkung des Theobromins und des Coffeins steht also in innigem Zusammenhange zum Vorhandensein von Methylgruppen am Stickstoff im Xanthin. Diese Methylgruppen erst verleihen dem Xanthin jene seiner Grundwirkung eigentlich entgegengesetzte eigenthümliche Herzwirkung, je mehr Methylreste eintreten desto intensiver und kräftiger ist die bekannte Wirkung der Substanz. (Milde Wirkung des Kakao, stärkere des Kaffee und Thee.)

Das Xanthin ist hier gleichsam der Träger der Methylgruppen, welcher ihnen jene eigenthümliche sterische Anordnung verleiht und

für sie die Möglichkeit einer resistenten Bindung am Stickstoff bietet. Dieses Beispiel zeigt deutlich innige und klar fassliche Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung.

Aber an demselben Beispiele lässt sich weiter zeigen, wie innig der Zusammenhang zwischen Wirkung und chemischer Veränderung ist. Die chemische Veränderung ist in diesem Falle Abbau.

Wir haben gesehen, wie die Wirkung des Coffeins und Theobromins mit dem Vorhandensein und der Anzahl von Methylresten am Stickstoff des Xanthins zusammenhängt. Wenn wir nun nach dem Schicksal dieser Verbindungen im Organismus forschen, so erfahren wir, dass als Stoffwechselprodukt im Harne nach Genuss von Caffein und Theobromin Xanthinbasen auftreten, welche durch ihren Aufbau beweisen, dass im Organismus eine theilweise Entmethylirung vor sich gegangen ist. Der Abbau des Caffeins geht in der Weise vor sich (bei Hunden), dass zuerst wohl Theophyllin (Dimethylxanthin) und daraus dann 3. Mono-Methylxanthin entsteht. Als Nebenprodukte entstehen noch die beiden anderen Dimethylxanthine: Paraxanthin und Theobromin. Das Kaninchen baut Caffein zu Xanthin ab, der Mensch zu Theophyllin.

Trotz dieser Unterschiede im Abbau ist eines bei verschiedenen Thieren ersichtlich: Es werden eine oder mehrere oder alle Methylgruppen abgebaut. Da es nun feststeht, dass die Wirkung des Caffeïns und Theobromins vom Vorhandensein und der Anzahl der Methylreste abhängt, und da beim Passiren des thierischen Organismus diese Körper so abgebaut werden, dass gerade diejenigen Gruppen verschwinden, von denen die Wirkung abhängt, so ist wohl als sicher anzunehmen, dass hier ein Zusammenhang zwischen Wirkung, Konstitution und chemischer Veränderung (Abbau) vorliegt.

Es ist dies wohl ein klares und experimentell sicher fundirtes Beispiel.

Ein ebenso sicher festgestelltes ist folgendes. Nach den bekannten Untersuchungen von Baumann und Kast hängt die hypnotische Wirkung der Sulfone von dem Vorhandensein und der Anzahl der Aethylgruppen ab. Die methylirten Sulfone sind gänzlich unwirksam und passiren den Organismus unverändert, die äthylirten machen Schlaf und werden im Organismus nahezu vollständig zerlegt. Der Sulfonantheil findet sich im Harne als eine sehr leicht lösliche, chemisch nicht fassbare Säure.

Auch hier ist die Sachlage für die oben angeführte Anschauung ganz klar. Diese Körper, die Aethylsulfone, wirken durch ihre Aethyl-

gruppen. Diese schlafbringenden Gruppen werden im Organismus abgebaut.

Die nichtwirkenden Methylderivate werden im Organismus überhaupt nicht angegriffen.

Es hat seine besonderen Schwierigkeiten, diese für eine Reihe von physiologisch wirkenden Substanzen sicher feststehenden Thatsachen in allen Reihen nachzuweisen. Insbesonders die Alkaloide, für deren Nachweis wir so feine Methoden besitzen, bieten hier ein Feld, welches scheinbar von einem Gegner dieser Anschauungen siegreich zu behaupten ist.

Die Alkaloide wirken bereits in relativ kleinen Dosen. Aber wir vermögen nach den bekannten Verfahren bereits kleine Quantitäten dieser Körperklasse aus Organen oder Harn darzustellen. Hingegen ist uns die Konstitution der meisten Substanzen dieser Klasse noch nicht genügend bekannt und über den Zusammenhang zwischen der Konstitution und Wirkung schwebt noch ein tiefes Dunkel. Daher haben wir nicht einmal die Möglichkeit, uns eine Vorstellung über das zu erwartende Stoffwechselprodukt zu machen, und die bisherigen Versuche, Stoffwechselprodukte der Alkaloide zu isoliren, welche sicherlich ein neues Licht auf die Konstitution derselben werfen würden, welche lehrreich wären für die Beziehungen zwischen dem chemischen Aufbau und der physiologischen Wirkung, haben die gewünschten Resultate nicht gezeitigt. Und doch würden uns gerade diese Körper belehren, welche Gruppen bei der Entfaltung der Wirkung vom Organismus angegriffen wurden.

Wir finden nun bei einzelnen Alkaloiden, z. B. Strychnin und Atropin, den grössten Theil des eingeführten Alkaloides im Harne unverändert. Ein weiterer Theil lässt sich ebenfalls aus den Geweben unverändert darstellen. Die Differenz zwischen dem eingeführten und wiedergefundenen Alkaloid wird nun je nach dem pharmakologischen Standpunkt erklärt. Man kann annehmen, dass dieser Rest nicht gefunden wird, weil unsere Methoden keine quantitative Darstellung des eingeführten Alkaloides zulassen und das muss die Auffassung derjenigen sein, welche eine katalytische Funktion dieser Mittel annehmen, ein Ausdruck, welcher wohl nichts erklärt, wo wir gerade eine Erklärung suchen. Doch ist nach O. Modica die Behauptung Kratter's falsch, nach der das ganze Atropin unzersetzt wieder ausgeschieden werden soll. Sowohl im menschlichen Organismus, als in dem des Hundes, ja in isolirten, künstlich mit Blut durchströmten Organen wird ein wenn auch geringer Theil des Atropins zersetzt. Die das Atropin-

molekül zersetzende Kraft ist im Körper des Hundes grösser, als in dem des Menschen. Während ein Hund 1 cg schwefelsaures Salz des Atropins fast vollkommen zerstören kann, kann der menschliche Körper nur Dosen von 1 mg bewältigen.

Anderseits kann man zu folgender Vorstellung gelangen.

Die Alkaloide sind bekanntlich schon in sehr kleiner Dosis wirksam, wir wissen aber, dass gerade die Alkaloide ganz specifische Angriffspunkte im Organismus haben, dass die meisten rasch aus der Blutbahn verschwinden, mit dem Harne ausgeschieden werden, ein anderer Theil wird dadurch unwirksam gemacht, dass das Lebergewebe, in welchem er nicht zur Wirkung gelangt, ihn festhält, erst der Rest vertheilt sich auf die übrigen Organe und da er nur in bestimmten zur Wirkung gelangen kann, mit den allermeisten aber gar keine Reaktionen eingeht, so muss thatsächlich eine minimale Menge, also nur ein Bruchtheil des zugeführten oder kreisenden genügen, um in dem bestimmten Gewebe den bestimmten Effekt auszulösen.

Das Strychnin gelangt bekanntlich in der grauen Substanz der Vorderhörner des Rückenmarks zur Wirkung. Wenn wir selbst annehmen, dass diesem Gewebe eine Fähigkeit zukommt, das Strychnin festzulegen, wie das Quecksilber dem Golde gegenüber, so kann bei der fast momentanen Wirkung doch nur ein geringer Bruchtheil als zur Wirkung gelangend angesehen werden. Es bestehen doch bei den Alkaloiden andere chemische Reaktionsverhältnisse wie bei den mit den meisten Protoplasmagebilden reagirenden Körpern, wie Diamid, Phenylhydrazin etc.

Die zweite Erklärung wäre also, dass der nicht wieder gefundene nicht unbeträchtliche Bruchtheil der Alkaloide zur Wirkung gelangt ist unter chemischer Veränderung, dass also auch die Wirkungen dieser Körperklasse sich auf dieselbe Weise erklären lassen, dass nicht nur ein Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung, sondern auch ein Zusammenhang zwischen chemischer Veränderung und Wirkung besteht.

Einzelne Gifte machen scheinbar eine Ausnahme.

Das Kohlenoxyd wirkt bekanntlich äusserst giftig und wir wissen sicher, dass unser Organismus gar nicht die Fähigkeit hat, das Kohlenoxyd zu verändern. Aber diese Vergiftung hält wohl keinen Vergleich aus mit den Wirkungen der anderen uns bekannten Körper. Der Tod bei Kohlenoxydvergiftung ist ein einfacher Erstickungstod, ganz identisch mit dem bei mechanischem Verschluss der Luftwege hervorgerufenen, durch den Umstand, dass das Kohlenoxyd eine sehr stabile Verbindung

mit dem Haemoglobin eingeht, dieses festlegt, so dass die Sauerstoffzufuhr durch Ausschaltung des Sauerstoffüberträgers aufhört.

Eine solche gleichsam mechanische Festlegung und Ausschaltung kann wohl in keine Beziehung gebracht werden zu der Wirkung der allermeisten Körper, welche sich chemisch durch eine Wechselwirkung zwischen chemischer Substanz und Gewebe auszeichnet, wobei beide eine chemische Veränderung erleiden.

Dass die Stärke der Wirkung eines Mittels der Stärke der Umwandlung, welche es chemisch im Organismus erleidet, nicht proportional ist und damit häufig in keinem Zusammenhange steht, ist wohl von vornherein klar, wenn man sich einige Beispiele vor Augen hält.

Um bei dem schon öfters angewendeten Strychninbeispiel zu bleiben, will ich nur folgendes anführen. Kleine Dosen Strychnin genügen schon, heftige tetanische Zuckungen der Körpermuskulatur hervorzurufen. Aber zwischen der Stärke der Umwandlung und der Stärke der Zuckungen muss keineswegs ein Zusammenhang in dem Sinne sein, dass nach dem Gesetze der Erhaltung der Kraft die latente Energie der Substanz durch eine chemische Destruktion frei wird und ihr Energieeffekt uns zur Erscheinung kommt. Wir sehen wohl nur die Muskelzuckung zur sichtbaren Erscheinung gelangen, wissen aber, dass das Strychnin auf die Nervencentren im Rückenmark einen Reiz ausübt und dass diese erst den sichtbaren Effekt, die Muskelzuckungen, auslösen. Ebensowenig als zwischen dem Fingerdruck, welcher eine Mine zur Explosion bringt und der entwickelten Energie der explodirenden Mine ein Zusammenhang nach dem Gesetze der Erhaltung der Kraft besteht, ebensowenig besteht ein solcher Zusammenhang zwischen der Strychninwirkung im Rückenmarke und dem sichtbaren Effekt der Muskelzuckung.

Wir haben es bei den wirkenden Substanzen auch meist mit schwerer im Organismus destruirbaren zu thun, als es die Nahrungsmittel sind. Während diese fast vollständig zu Stoffwechselendprodukten verwandelt werden, zeichnen sich die wirksamen Substanzen durch eine gewisse Resistenz aus. Diese Resistenz darf aber keineswegs so gross sein, dass der Organismus mit der Substanz nicht in Wechselwirkung treten könnte. In diesem Falle wird die Substanz ganz unwirksam. Die Resistenz der wirkenden Substanzen und insbesondere die der specifisch wirkenden, welche nur mit einzelnen Geweben reagiren, scheint eben der Grund dafür zu sein, dass eine solche Selektion der Gewebe ermöglicht wird.

Würde das Mittel mit Protoplasma jeder Art reagiren, so wäre eine specifische Auslösung von Effekten nicht möglich; die grosse Resistenz den allermeisten Geweben gegenüber ermöglicht es gerade, dass die kleine angewendete Substanzmenge an der Selektionsstelle den specifischen Reiz auslöst, die specifische Wirkung vollbringt, ohne von anderen Geweben angegriffen zu werden.

In der synthetischen Arzneimittelchemie benützen wir diese Erfahrungen, indem wir den synthetischen Mitteln eine bestimmte Resistenz künstlich verleihen, um sie nicht auf einmal zur Reaktion gelangen zu lassen, um sie ferner nicht mit allen Geweben reaktionsfähig zu machen, damit sie nicht auf diese Weise unangenehme Nebenwirkungen zeigen, und um durch diese künstliche Resistenz sie nur mit dem chemisch für sie reaktionsfähigsten Gewebe reagirfähig zu erhalten. Verhindern wir auch dieses, so hört jede Wirkung auf. Daher sind auch alle ungemein reaktionsfähigen Substanzen, welche mit Geweben jeder Art in chemische Wechselwirkung zu treten in der Lage sind, als Arzneimittel nicht zu brauchen (Diamid, Phenylhydrazin; Formaldehyd, Cyanwasserstoff), aber wir können durch Erschwerung der Reagirfähigkeit oder durch eine sehr gewählte Dosirung noch immer nützliche Effekte mit diesen Körpern erzielen.

Diese gewisse Resistenz der Mittel dem Organismus gegenüber und die specielle Reaktionsfähigkeit mit nur bestimmten Geweben bringt es mit sich, dass bei leicht harnfähigen Substanzen oft ein sehr grosser Theil der Substanz unverändert im Harne wieder erscheint. Je leichter harnfähig solche Substanzen sind und je mehr sie die Nierenelemente zur Sekretion reizen, desto mehr wird unter sonst gleichen Umständen unverändert im Harne gefunden werden.

Im Vorhergehenden wurde die Anschauung vertreten, dass der Begriff Selektion sich gut durch rein chemische Beziehungen erklären lässt, wenn auch ein mechanisches Moment durch die stereochemischen Beziehungen zwischen der angreifenden Gruppe und dem selektionsfähigen Gewebe sicherlich nicht vernachlässigt werden darf. Den Erklärungsversuch von Paul Ehrlich, die Selektion und Wirkung nach Analogie der starren Lösung verständlich zu machen, haben wir schon erwähnt. Jüngst hat Hans Meyer ein experimentell gestütztes Material vorgebracht, welches ein neues rein physikalisches Moment einführt, das für die Erklärung der Selektion narkotischer Substanzen von grösster Bedeutung, nach ihm ausschlaggebend sein soll. Ja er geht noch weiter und erklärt nicht nur durch ein bestimmtes physikalisches Moment die Selektion der verschiedenartigen narkotischen Substanzen, sondern nimmt an, dass die

Wirkung dieser Körper nicht durch die chemische Umsetzung dieser Körper, sondern durch rein physikalische Momente hervorgerufen wird.

Die narkotische Wirkung der verschiedenen Körper ist nach seiner Annahme eine Funktion der „Fettlöslichkeit" (Affinität der fettähnlichen Stoffe), woraus sich folgende Thesen formuliren lassen.

1. Alle chemisch zunächst indifferenten Stoffe, die für Fett und fettähnliche Körper löslich sind, müssen auf lebendes Protoplasma, sofern sie darin sich verbreiten können, narkotisch wirken.

2. Die Wirkung wird an denjenigen Zellen am ersten und am stärksten hervortreten müssen, in deren chemischen Bau jene fettähnlichen Stoffe vorwalten und wohl besonders wesentliche Träger der Zellfunktion sind: in erster Linie also an den Nervenzellen.

3. Die verhältnissmässige Wirkungsstärke solcher Narcotica muss abhängig sein von ihrer mechanischen Affinität zu fettähnlichen Substanzen einerseits, zu den übrigen Körperbestandtheilen, d. i. hauptsächlich Wasser anderseits, mithin von dem Theilungskoefficienten, der ihre Vertheilung in einem Gemisch von Wasser und fettähnlichen Substanzen bestimmt.

So interessant das im Kapitel Schlafmittel näher beleuchtete experimentelle Material ist, erscheint es uns nicht nothwendig, die Anschauungen Meyer's auf die Theorie der Wirkungen auszudehnen, und einen Zusammenhang zwischen Abbau und Wirkung, wie Bauman und Kast ihn für die Sulfongruppe erwiesen, zu leugnen. Hingegen halten wir die Untersuchungen von Hans Meyer und seinem Schüler Baum für einen höchst interessanten Erklärungsversuch der Selektionswirkung nach rein physikalischen Momenten. Seine volle Richtigkeit vorausgesetzt, würde dieser Erklärungsversuch nur die Narcotica umfassen, für die übrigen Körpergruppen ohne Zuziehung chemischer Momente nicht mehr möglich sein, und selbst in der Gruppe der schlafmachenden Körper am Erklärungsversuch der Wirkungen des Morphin und der abgeschwächten Wirkung seiner Aetherderivate scheitern.

Man muss aber erwägen, ob die Erklärungsversuche für die Selektion, wie sie von Ehrlich und Hans Mayr unternommen wurden, die auf rein physikalischen Grundlagen der Löslichkeit der wirkenden Substanzen in bestimmten Gewebsarten basirt sind, auch für alle Substanzen sich anwenden lassen und ob auch bei derjenigen Gruppe von Körpern für die insbesondere diese beiden Forscher ihre Theorie aufgestellt haben, nicht eine andere chemische Erklärungsmöglichkeit vorhanden ist. Bildet ja doch den Ausgangspunkt und die eigentliche experimentelle Grundlage dieser Selektions- und Wirkungstheorien die Beobachtung

von Pohl, dass das Chloroform während der Narkose in der Weise im Blute cirkulirt und an die anderen Gewebe abgegeben wird, dass die lecithinreichen, rothen Blutkörperchen Träger des Chloroforms sind, da das Chloroform Lecithin in Lösung zu bringen vermag. Wir sehen schon bei den Wirkungen der anorganischen Substanzen, insbesondere beim Arsen und Quecksilber wie es hier zu einer bestimmten Lokalisation von Giften kommt, die nicht anders als auf chemischem Wege zu erklären ist und wir nennen hier insbesondere die Untersuchung von Ludwig und Zillner, die durch quantitative Bestimmungen der in verschiedenen Organen deponirten Giftmengen dieser Frage näher zu treten versuchten. Aber das folgende Beispiel wird einer stereochemischen Auffassung der Selektion und Wirkung sicherlich eine genügende Stütze bieten. Wir wissen, dass alle Ammonium-Basen ganz unabhängig davon, welchen Aufbau das übrige Molekül dieser Base hat und ganz unabhängig davon, welche Wirkungen das der Ammonium-Base zu Grunde liegende Alkaloid als solches auszulösen vermag, an die Endigungen der motorischen Nerven gehen und dort auch durch dieselbe Gruppirung, der sie die Selection für die motorischen Nervenendplatten verdanken, lähmend wirken. Diese stereochemische Konfiguration der Ammonium-Base bewirkt eine so weit gehende Prädilektion der Nervenendplatten für diese Substanzen, dass jede Möglichkeit verhindert wird, dass Körper, die Ammonium-Basen sind, in anderen Organen oder Organtheilen irgend eine Wirkung auslösen. Daher ist es auch gleichgiltig, ob diese Ammonium-Base aliphatischer oder aromatischer Natur ist. Dass es hier nicht etwa auf die Gegenwart des Stickstoffes ankommt, beweist weiter der Umstand, dass Basen, welche statt Stickstoff Arsen, Antimon oder Phosphor enthalten und zwar bei gleicher Konfiguration wie die Ammonium-Basen den Stickstoff, also Arsonium- Stibonium- und Phosphonium-Basen die gleiche Wirkung wie die Ammonium-Basen auslösen und keineswegs die dem Arsen, Antimon oder Phosphor eigenthümlichen Wirkungen äussern. Dieses eine Beispiel, welches deutlich die Beziehungen zwischen der stereochemischen Konfiguration, der Selektion und Wirkung klarlegt, muss nothwendiger Weise dazu führen, andere, ebenso übersichtliche Gruppirungen in anderen Körperklassen zu suchen und zu finden, die uns stereochemische Erklärungsmöglichkeiten für die Selektion bieten. Je tiefer wir in diese Verhältnisse eindringen, desto verständlicher werden uns die stereochemischen Beziehungen zwischen der wirkenden Substanz und dem specifisch für die Wirkung selegirten Gewebe klar werden und um so mehr werden wir auf physikalische Erklärungsversuche, die ja bei

einzelnen Körpern wohl nicht in Bezug auf die Wirkung, so doch wenigstens für die Vertheilung im Organismus gute Erklärungsmöglichkeiten bieten mögen, verzichten können. Wenn Emil Fischer findet, dass eine bestimmte Konfiguration der Zuckermoleküle nothwendig ist, damit bestimmte Hefearten sie vergären können und sich gleichsam hier der gärende Theil des Hefemoleküles zu den vergärten Zuckermolekülen, wie der passende Schlüssel zu dem passenden Schloss verhält, so können wir analogen Anschauungen auch für eine grosse Reihe von physiologisch wirksamen Substanzen Raum geben, die nur von bestimmten Gewebsarten festgehalten und zerlegt werden, während alle anderen Gewebe sie unangegriffen lassen. Diese Beziehungen zwischen der stereochemischen Konfiguration des wirksamen Körpers und des specifisch reagirenden Gewebes können, wenn wir sie richtig zu erkennen vermögen, uns nicht nur die Selektion für dieses Gewebe, sondern auch die Wirkung im Gewebe erklären. Dieses wäre dann die wissenschaftliche Grundlage einer neuen Selektions- und Wirkungs-Theorie, die aber auch nur für bestimmte Körpergruppen zu gelten vermag und zwar insbesondere für die nur in einzelnen Geweben wirkenden. Eine Theorie, die alle Selektionserscheinungen und alle Wirkungen nur von einem Gesichtspunkte aus, sei es nun von einem physikalischen oder chemischen zu erklären versucht, muss immer an der Mannigfaltigkeit der Wechselbeziehungen der verschieden wirkenden Substanzen und der verschiedenen Gewebe scheitern.

III. Kapitel.

Bedeutung der einzelnen Atom-Gruppen für die Wirkung.

1. Wirkungen der Kohlenwasserstoffe.

Im Jahre 1871 zeigte Richardson, dass die dem Methan homologen Kohlenwasserstoffe von der allgemeinen Formel $C_n H_{2n} + 2$ bei Inhalation Anaesthesie und Schlaf und bei Einathmung grösserer Mengen Tod durch Asphyxie hervorbringen. Die kohlenstoffreicheren höheren Glieder der Reihe sind kräftiger in ihrer Wirkung und der Grad ihrer Giftigkeit und die Dauer des durch die Einathmung dieses Kohlenwasserstoffes bewirkten Schlafes wächst in demselben Maasse wie der Kohlenstoff in ihnen zunimmt. Es steigt die Wirkung vom Methyl- zum Aethyl-, Butyl-, Amyl-Wasserstoff. Die niederen Kohlenwasserstoffe erzeugen nur als negative Gase durch Ausschluss von Sauerstoff Narkose und Anästhesie, während Amyl- und Caprylwasserstoff tiefe Anästhesie veranlassen. Der Caprylwasserstoff ist kräftiger in der Wirkung.

Nach Curci haben die Kohlenwasserstoffe der fetten und aromatischen Reihe paralysirende Wirkung entweder als solche angewendet oder in ihren Substitutionsprodukten.

Nach den Untersuchungen von Lauder Brunton und Cash aber besteht die hervorragende Wirkung der niederen Glieder der Fettreihe in ihrer stimulirenden und anästhetischen Wirkung auf die Nervencentren. Auch die Glieder der aromatischen Reihe afficiren das Nervensystem, aber sie afficiren die motorischen Centren mehr als die sensorischen, so dass sie anstatt Anästhesie zu erzeugen, wie die Körper der Fettreihe, Tremor, Konvulsionen und Paralyse bewirken.

Benzol, sowie seine Halogensubstitutionsprodukte Chlorbenzol, Brombenzol, Jodbenzol sind gleich in ihrer Wirkung auf den Frosch. (Die Halogenradikale modificiren die Wirkung des Benzols nicht.) Die willkürlichen Muskeln werden durch Benzol geschwächt und es besteht eine leichte Tendenz zur Paralyse der motorischen Nerven, aber die Hauptwirkung betrifft Gehirn und Rückenmark, zuerst das Gehirn, wodurch allgemeine Lethargie und Disinklination zur Bewegung entsteht, hierauf das Rückenmark. Die Bewegungen werden unvollkommen ausgeführt und es besteht eine Tendenz zu allgemeinem Zittern bei Bewegungen, ähnlich wie bei der disseminirten Sklerose. Der Eintritt von Hydroxylen in den Benzolkern macht die Krampfwirkung noch stärker.

Auf Frösche wirken die aliphatischen Kohlenwasserstoffe Pentan, Pental und Cyklopentadien ebenso wie Aether narkotisch. Die Narkose trat am schnellsten bei Aether ein, dann bei Pental, Cyklopentadien und Pentan. Das Cyklopentadien wirkt ausserdem auf die Muskeln ein, indem es bei längerer Einwirkung totale Muskelstarre hervorruft. Durch Einathmen dieser Kohlenwasserstoffe werden auch Säugethiere schneller oder langsamer narkotisirt. Die Athmung wird sofort nach Beginn der Inhalationen verlangsamt und vertieft. Diese Kohlenwasserstoffe wirken bei subkutaner Injektion narkotisirend. Sie setzen sämmtlich beim Kaninchen den Blutdruck herab und zwar mehr als Aether. Durch die Narkose mit diesen Kohlenwasserstoffen wurde der Effekt der elektrischen Vagusreizung gegenüber der Norm mehr oder weniger herabgesetzt. Die Reizung rief keinen Herzstillstand mehr hervor.

Von grosser Wichtigkeit ist das Verhalten substituirter aromatischer Reste.

So ist eigenthümlicher Weise das Diphenyl $C_6H_5.C_6H_5$ völlig ungiftig.

Nach Amadeo Ubaldi sind Lösungen von Harnstoff für niedere Organismen ohne bemerkbaren Einfluss, während Phenylharnstoff und Phenylglykokoll hemmend wirken, Diphenylharnstoff hingegen ohne Einwirkung ist. Die 1% Lösung des Phenylharnstoffes wirkt so stark antiseptisch wie Sublimat. Mit diesem ausserordentlichen Vermögen des Phenylharnstoffes steht die absolute Passivität des Diphenylharnstoffes in sonderbarem Widerspruche, korrespondirt aber mit der eben erwähnten völligen Ungiftigkeit des Diphenyls.

Der Eintritt eines Phenylrestes ist bestimmend für die Wirkung bei Eintritt in das Molekül fetter Säuren.

Wenn man Phenol, Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure in Bezug auf ihre antiseptische Wirkung vergleicht, so steigt diese in der

Richtung der letzteren. Die Phenylbuttersäure wirkt weiterhin stärker als die Phenylpropionsäure. Die phenylsubstituirten Fettsäuren also wachsen in ihrer antiseptischen Wirkung mit dem Wachsen des Molekülargewichtes der substituirten Säure, während Dugan für die Fettsäurereihe gezeigt hat, dass es sich dort umgekehrt verhält.

Der Eintritt von einem Phenylrest in den Wasserstoff des Ammoniak erhöht die krampferregende Wirkung des letzteren. Diamine mit aliphatischen Resten wie Tetra- und Pentamethylendiamin sind ganz ungiftig, während Toluylendiamin stark giftig ist.

Naphtalin bewirkt Verlangsamung der Respiration. Kleine Dosen steigern den Blutdruck, grosse verringern ihn. Die normale Temperatur wird durch Gaben von Naphtalin nicht verändert, fieberhaft gesteigerte wird dadurch herabgesetzt. Es wirkt durch Beschränkung des Stoffwechsels, da es die Harnstoffausscheidung im Urin verringert. Bei langsamem Verfüttern bewirkt es merkwürdiger Weise Katarakt (Linsentrübung). Es wirkt auf Lymphkörperchen wie Chinin oder Sublimat, es treten keine Fortsätze aus.

Die Analogie, welche zwischen Substanzen der Furfurangruppe, Furfuran, Thiophen und Pyrrol in ihrem chemischen Charakter mit den Benzolderivaten besteht, erstreckt sich auch auf ihr Verhalten im Thierkörper, sowie auf die pharmakologische Wirkung.

---

2. Ueber die Bedeutung der Hydroxyle.

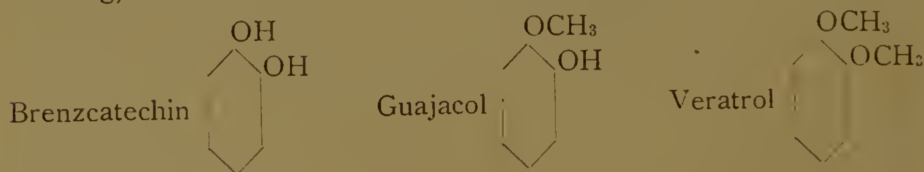
Der Eintritt von Hydroxylgruppen bei den Körpern der Fettreihe schwächt deren Wirkung ab. Je mehr Hydroxylgruppen, desto schwächer die Wirkung des Körpers. Aus den narkotisch wirkenden Aldehyden werden die wenig wirksamen Aldole, aus den narkotisch wirkenden einwerthigen Alkoholen werden die unwirksamen Glykole und die ebenso unwirksamen dreiwerthigen Alkohole wie z. B. Glycerin. Bei den Aldehyden sehen wir, wie der wirksame Aldehyd durch den Eintritt eines Hydroxyls zu den weniger wirksamen Aldolen wird, und durch den Eintritt von noch mehr Hydroxylen entstehen schliesslich Aldosen, die unwirksam sind, die, wie z. B. der Traubenzucker, absolut gar keine hypnotische Wirkung haben. Dieselbe Abschwächung gilt auch für die Ketogruppe. Nach Courci erregen die Alkoholhydroxyle die Cerebrospinalachse und Psyche, indem sie Trunkenheit und Hallucination bewirken. Hydroxyle in aliphatischen Säuren üben keinen Einfluss auf die Wirkung aus. Durch den Eintritt von Hydro-

xylen in das Caffein geht die Wirkung des Kaffeins verloren, selbst das fünffache der Kaffeindosis macht keine augenfälligen Erscheinungen. Der Eintritt von Hydroxyl macht die Substanz zersetzlicher, und der Organismus vermag sie leichter zu zerstören, zu oxydiren und bewahrt sie dadurch vor ihren principiell gleich gebliebenen giftigen Eigenschaften. Der Eintritt von Hydroxylen durch Ersatz von Wasserstoff im Benzol, erhöht die Tendenz des Benzols zu Krämpfen. Diese entstehen durch die Einwirkung der Substanz auf das Rückenmark und nicht auf das Gehirn. Je mehr Hydroxyle in den Benzolkern eintreten, desto weniger giftig wird der Körper in Bezug auf Krampfwirkung, desto giftiger aber in anderer Richtung. Es hängt die Giftigkeit und die Wirkung sehr von der Stellung der Hydroxyle zu einander ab. So machen Phenol und Dioxybenzol bei Fröschen Krämpfe, Trioxybenzol macht nur mehr Zuckungen. Die drei Dihydroxybenzole machen alle klonische Krämpfe durch die Wirkung auf das Rückenmark, doch ist die Paraverbindung in der Wirkung schwächer als die Ortho- und Metaverbindung. Pyrogallol macht mehr Lethargie als Resorcin und Bewegungszittern. Die sofortigen Symptome werden erst durch die 5fache Dosis im Vergleich zu Resorcin producirt. Aber in der letalen Wirkung sind beide gleich. Das Phloroglucin ist weit giftiger als Phenol. Die Giftigkeit des Resorcins liegt in der Mitte zwischen beiden. Die Giftigkeit aller dieser Körper ist eng verknüpft mit den in ihnen enthaltenen Hydroxylgruppen, denn vertauscht man letztere mit der indifferenten Schwefelsäure-Gruppe, so erhält man Körper, welche bei weitem schwächer wirkende Substanzen sind. So ist das pyrogallolmonaetherschwefelsaure Kali weniger giftig als Phloroglucin oder Pyrogallol. Allein pyrogallolätherschwefelsaures Kali ist giftiger als phenolätherschwefelsaurer Kali, weil hier noch freie Hydroxyle sind. Während Dosen vom pyrogallolätherschwefelsaurem Kali deutlich die Fähigkeit herabsetzen, spontane, coordinirte Bewegungen, die den Körper im Gleichgewicht erhalten, auszuführen, und ferner die Reflexe erniedrigen, rufen ganz ebenso grosse Dosen der Phenolätherschwefelsäure bei Thieren keine erhebliche Abweichung von der Norm hervor. Selbst 30 g phenolätherschwefelsaures Natron bewirkt bei Eingabe an grössere Thiere keine anderen Erscheinungen als Durchfall (Glaubersalzwirkung). Wie erwähnt, ist von den drei Körpern Phenol, Resorcin und Phloroglucin, Phloroglucin das giftigste, Phenol am wenigsten giftig, aber Phenol übt seine Wirkung rascher aus, während Phloroglucin weit später zu wirken beginnt, hingegen wirkt dann Phloroglucin und auch Resorcin intensiver. Wie sich bei den Dihydroxybenzolen und auch bei den

Trihydroxybenzolen der Einfluss der Stellung der Hydroxyle geltend macht, so ist auch zu erwarten, dass durch den Eintritt neuer Substituenten in die Hydroxyle Veränderungen in der physiologischen Wirkung hervorgebracht werden. Es bieten auch die Aether des Brenzcatechins und Hydrochinons grosse Veränderungen in den chemischen Eigenschaften. Substituirt man beide Hydroxyle durch Alkylradikale, so sind die neutralen Aether, die auf diese Weise entstehen, sowohl vom Brenzcatechin und Hydrochinon selbst in Dosen von mehreren Grammen bei Kaninchen viel unschädlicher, während die sauren Aether sich als sehr giftig herausstellten. Es zeigt sich auch hier, dass Brenzcatechin der wirksamere Körper ist, da auch der saure Aether des Brencatechins am energischsten wirkte.

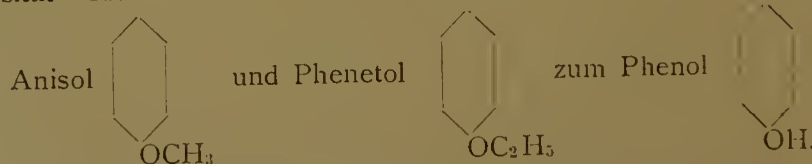
Eine erregende Wirkung der motorischen Centren kommt den aromatischen Körpern mit offenen Hydroxylen, wie Phenol, Kresol, Brenzcatechin u. A. zu, während die Methylenäther der Safrolreihe mit gedeckten Hydroxylen nur eine central lähmende Wirkung entfalten.

Marfori glaubt die krampferzeugende Wirkung des Guajacols auf die eine, noch freie Hydroxylgruppe zurückführen zu können, eine Anschauung, welche sich durch Vergleich der Wirkungen der Körper



schön stützen lässt.

In der angeführten Reihenfolge zeigt sich eine Abnahme der krampferregenden Wirkung und auch ein Zurückgehen der Wirkungsintensität. Aehnlich verhalten sich auch das



Diese beiden ersteren erzeugen keinerlei Erregungszustände und sind in viel geringerem Maasse giftig als das Phenol. Eine Gesetzmässigkeit ist hier unverkennbar.

Die Untersuchungen von Paul Binet über die vergleichende Toxikologie der Phenole führten zu den gleichen Resultaten: Die für die Phenolvergiftung charakteristischen Erscheinungen, Collaps und spasmodische Kontraktion der Muskeln, finden sich bei den meisten Körpern der Phenol-Gruppe, übrigens in abgeschwächter Weise auch

beim Benzol. Die zweiatomigen Phenole haben eine excitirendere und allgemein stärkere Wirkung als das Phenol, dessen tödtliche Dose für Ratten 0,5 bis 0,6, für Meerschweinchen 0,45 bis 0,55 g pro kg beträgt, die dreiatomigen Phenole (Pyrogallol, Phloroglucin) sind nach Binet weniger giftig. Brenzcatechin, Hydrochinon und Pyrogallol rufen die Bildung von Methaemoglobin hervor. Die Homologen (Kresole, Thymol, Orcin) wirken weniger excitirend und weniger giftig als das Phenol, sie sind um so weniger giftig, je grösser ihr Molekulargewicht, dagegen wirken sie mehr reizend auf den Darm. Unter den Oxyphenolen und Kresolen sind die Meta-Verbindungen am wenigsten giftig. Die Alkyläther sind verhältnissmässig wenig toxisch. Anisol und Phenetol bewirken Zittern, das Guajacol dagegen nicht. Alkohol- und Aldehyd-Gruppen schwächen die excitirende Wirkung und die Giftigkeit ab, das Zittern ist viel stärker bei Salicylaldehyd als beim entsprechenden Alkohol (Saligenin). Beim Benzylalkohol fehlen die Reizerscheinungen, die Giftigkeit ist schwach (bei Ratten beträgt die letale Dose 1,7, während die der isomeren o-, m- und p-Kresole 0,65, 0,9 und 0,5 g pro kg beträgt.) Die Einführung einer Carboxylgruppe vermindert die Giftigkeit und modificirt die Wirkung (die Säuren wurden in Form von Salzen einverleibt). Benzoesäure und Salicylsäure bewirkten Kontrakturen und Dyspnoe, die Gallussäure bewirkt keine Zuckungen, sie zeigt in abgeschwächter Weise die Wirkung des Pyrogallol auf das Blut. p-Amidophenol ist weniger excitirend und weniger toxisch als das Phenol, es hat hingegen eine intensive Wirkung auf das Blut. Im allgemeinen wird durch Substitution die Giftigkeit des Phenols verringert, wenn die eintretenden Gruppen nicht selbst toxisch wirken.

Die Halogenderivate des Phenols sind weniger toxisch als diese, die Chlorderivate am wenigsten wirksam. Chlor- und Bromphenol rufen noch starkes Zittern hervor, beim Jodphenol ist dasselbe am wenigsten ausgesprochen. Durch die Nitrogruppe wird die Giftigkeit vermindert in Ortho-Stellung, vermehrt in Para-Stellung, in Meta-Stellung ist sie ohne Einfluss. Die Nitroverbindungen haben keine excitirenden Eigenschaften, dagegen wirken sie auf das Blut. Chlorbenzol und Nitrobenzol sind toxischer als das Benzol. Eugenol und Vanillin, welche ein freies Phenolhydroxyl enthalten, sind toxischer als Piperonal, bei welchem keines vorhanden ist, sie bewirken Collaps ohne Zittern. Phenol hemmt die Thätigkeit der Bierhefe weit mehr als die Oxyphenole, Salicylat mehr als Benzoat.

Im Morphin bedingt die Hydroxylgruppe folgendes: mit ihr sind nach Stolnikow jene wesentlichen Eigenschaften des Morphins ver-

knüpft, welche dasselbe von allen anderen Alkaloiden der Opiumgruppe unterscheidet, nämlich seine narkotisirende Fähigkeit. Seine Fähigkeit vorzüglich und hauptsächlich auf die Nervencentren des Gehirns zu reagiren und mit ihr ist auch die Giftigkeit des Morphins verbunden. Denn die Morphinschwefelsäure wirkt gar nicht narkotisch und sehr wenig giftig. Hingegen wirkt sie tetanisch und wie ein Körper der Codeingruppe. Wenn im Morphin ein Hydroxyl durch eine Alkylgruppe ersetzt wird, so ändert sich auch der Angriffspunkt im Organismus, und wir bekommen Körper, welche auf das Rückenmark reagiren, und Strychnin-ähnliche, aber viel schwächere Wirkung zeigen. Beim Ersatz des einen Hydroxyls des Morphins durch Alkylradikale wächst die Giftigkeit mit der Molekülargrösse der substituirenden Alkylgruppe. Von einer sehr interessanten Bedeutung ist die OCH_3 Gruppe im Chinin. Das Cinchonin, welches sich vom Chinin eben nur durch das Fehlen dieser Gruppe unterscheidet, da ja das Chinin Paramethoxycinchonin ist, ist ein wenig wirksames Alkaloid. Die specifische und prompte Wirkung des Chinins bei der Malaria kommt dem Cinchonin nicht zu. Wir sehen also, dass durch das Eintreten einer Methoxylgruppe (eines verdeckten Hydroxyls) aus einem wenig wirksamen Körper ein sehr wirksamer Körper geschaffen wird, und zwar einfach dadurch, dass hier die Methoxylgruppe einen Angriffspunkt für den Organismus schaffte. Der umgekehrte Fall, wo durch das Eintreten von zwei Methoxylgruppen die Giftigkeit eines Körpers sehr stark herabgesetzt wird, tritt bei Brucin und Strychnin ein. Brucin und Strychnin zeigen dieselbe Konstitution, nur hat Brucin zwei Wasserstoffe durch zwei Methoxylgruppen ersetzt, aber das Brucin übt nur eine sehr schwache Wirkung aus, eine ungefähr 40 mal schwächere als die des Strychnins. Da das Strychnin auf die graue Substanz der Vorderhörner des Rückenmarks specifisch wirkt, und auch dem Brucin eine Rückenmark erregende Wirkung zugeschrieben werden muss, so erscheint durch das Eintreten von zwei OCH_3 Gruppen der Angriffspunkt des Strychnins verschoben. Das Verdecken von Hydroxylen durch eine Methoxylgruppe kann die reizende Wirkung auf das Rückenmark in eine lähmende überführen. So erhält Pyrocatechin durch Ueberführung in Guajakol eine lähmende Wirkung auf das Rückenmark. Andererseits wird das Morphin durch Ueberführung in Codein oder Codäthylin (Morphinmonäthyläther) in ein Rückenmark erregendes, Strychnin ähnliches Gift übergeführt. Es kann auch durch Einführung von Hydroxylgruppen in wirksame Körper, wie wir gesehen haben, die Wirkung abgeschwächt werden. (Caffein, Caffeinhydroxyd). Die Wirkung kann aber total ver-

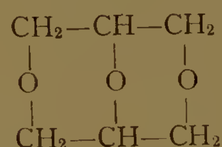
ändert werden, wenn in Caffeinhydroxyd eine Aethoxygruppe eingeführt wird, und dann hat Aethoxycaffein gar keine Caffeinwirkung, sondern nur mehr eine Schlaf machende Wirkung.

Die grosse Reihe der angeführten interessanten Thatsachen über die Bedeutung der Hydroxylgruppen lässt aber erkennen, dass nicht die Hydroxylgruppe als solche die wirksame ist, ebenso wie nur selten die endständige Gruppe die wirkende, sondern dass die Hydroxylgruppe sowie die meisten endständigen Gruppen nur derjenige Theil eines Moleküles ist, welcher das Gesammtmolekül in Beziehungen bringt zu einer bestimmten chemischen Substanz im Organismus und dort die Gesammtsubstanz zur Wirkung gelangen lässt (Verankerung). Wenn wir nun diejenige Gruppe, welche die Beziehungen zwischen der chemischen Substanz und dem Organismus bedingt, verschliessen oder verändern, so können wir unter Umständen verhindern, dass die Gesammtsubstanz zur Wirkung gelangt, ohne dass wir an dieser irgend welche chemische Veränderung vorgenommen hätten. Wir können uns das bildlich veranschaulichen durch das Beispiel von einer Patrone und ihrer Zündkapsel. Das Sprengmittel der Patrone entzündet sich nur, wenn vorerst durch einen Schlag die Zündkapsel zur Explosion gebracht wird. Schützen wir die Zündkapsel vor Explosion, so kann durch den Schlag auch der Sprengstoff der Patrone nicht explodiren, somit nicht zur Wirkung gelangen. Zwischen den endständigen Gruppen, etwa Hydroxylen, Methoxylen und gewissen Nervencentren, bezw. Orten im Organismus, wo chemische Substanzen zur Wirkung gelangen, müssen bestimmte chemische Beziehungen bestehen. Durch Veränderungen der endständigen Gruppe können wir wohl den Angriffspunkt der Substanz verschieben oder dieselbe ganz wirkungslos machen, aber wenn sie wirksam bleibt, so tritt der Grundcharakter ihrer Wirkung, wenn auch oft verschleiert, dennoch wieder hervor, wie wir es bei der Besprechung der Alkaloide deutlich sehen werden.

Das Verschliessen solcher endständigen Gruppen vernichtet oder verzögert die Verankerungsfähigkeit (das Festgehaltenwerden) der Substanz in einem bestimmten Gewebe.

Wenn die Hydroxyle durch Acidylgruppen verschlossen werden, so kann die Wirkung eine verschiedene sein. Da solche Ester im Darm zerlegt werden, indem sowohl die Säure als auch der Alkohol frei werden, so ist gewöhnlich die physiologische Wirkung aus der Wirkung des Salzes der Säure und des freien Alkohols zusammengesetzt. Aber dies ist nicht immer der Fall. Das Nitroglycerin z. B. in kleinen Dosen hat nicht etwa die Wirkung des Glycerins und des salpetersauren

Natrons, sondern es zeigt specifische Wirkung, indem es die Blutgefässe stark erweitert, Wirkungen, die sich vielleicht nicht völlig durch die Wirkung der anorganischen Nitrite erklären lassen. Eine specifische Wirkung auf das Nervensystem zeigt auch das Triacetylglycerin. Triacetin zeigt keineswegs die Wirkung von essigsaurem Natron und Glycerin, sondern ebenfalls specifische Wirkungen, und erweist sich als Gift, während die beiden Komponenten Essigsäure und Glycerin ungiftig sind. Es tödtet Frösche und Kaninchen, beim Menschen erzeugt es das Gefühl von Schwäche und Schweiss. Ueberdies machen alle Essigsäureester des Glycerins, Mono-, Di- und Triacetin Narkose. Es tritt also die alkoholische Eigenschaft des Glycerins nach dem Verdecken der Hydroxyle zu Tage. Ebenso wirkt der Glycerinäther



narkotisch.

Die Toxicität der hydroxylirten Substanzen steht daher in keinem direkten Zusammenhange mit dem Hydroxyle, welches ja nur ein Angriffspunkt, sondern hängt von der Art und Grösse des Hauptmoleküls ab; bei den aliphatischen Alkoholen wächst die Toxicität mit dem Molekulargewichte und dem Siedepunkt. Richet behauptet sogar, dass die Giftigkeit der Alkohole und Aether sich umgekehrt wie ihre Löslichkeit in Wasser verhält.

Bei sonst gleicher Zusammensetzung sind Verbindungen mit sekundär gebundenem Kohlenstoff stärker wirksam als die primären Homologen, noch kräftiger wirken die Alkohole mit tertiär gebundenem Kohlenstoff. In homologen Reihen wirken die Substanzen im Allgemeinen stärker, je länger die Kohlenstoffkette, die sie enthalten. Dies gilt nicht nur für die Alkohole, sondern auch für andere Reihen, so auch für Benzolderivate mit fetten Seitenketten.

Der Ersatz eines Hydroxyls durch einen Alkylrest macht den Gesammtkörper chemisch und pharmakologisch widerstandsfähiger gegen die Oxydation im Organismus. Die Alkylverbindungen (Aetherverbindungen) dieser Art zeigen oft hervorragende hypnotische Eigenschaften, welche sie dem eintretenden Alkylrest verdanken (z. B. Coffeinaethyläther). Eines der einfachsten Beispiele dieser Art ist der Aethyläther.

3. Bedeutung der Alkylgruppen.

Wenn man die Wasserstoffe des krampferregenden Ammoniaks durch Methylgruppen substituirt, so nimmt die krampferregende Wirkung ab, und der schliesslich resultirende Körper Trimethylamin ist wirkungslos. Primäre und sekundäre Amine verändern sich in ihrer physiologischen Wirkung beim Ersatze ihrer freien Ammoniakwasserstoffe durch Alkyle nicht. Hingegen werden die tertiären Amine bei der Methylirung zu den entsprechenden Ammoniumverbindungen umgewandelt, und nehmen an Giftigkeit ungemein ab (Siehe Kap. Alkaloide). Bei der Gruppe der Sulfonale wirkt die Methylgruppe nicht. Die Wirkung steigt mit der Anzahl der Aethylgruppen, fällt mit der Anzahl der Methylgruppen.

Bei den Ketonen haben die Methylgruppen keinen, die Aethylgruppen einen günstigen Einfluss auf die hypnotische Wirkung der Verbindung (Albanese und Parabini). Mit der Anfügung von Methylgruppen an die Stickstoffatome des Xanthinmoleküles wird nach Filehne die Muskel erstarrende und Rückenmark lähmende Wirkung des Xanthins mehr und mehr abgeschwächt. Hingegen nimmt die tonisirende Wirkung der Xanthinderivate, wie die Untersuchungen von Pikering zeigten, mit der Anzahl der Methylgruppen zu.

Das Xanthin selbst hat keine kontrahirende Wirkung auf das Herz, im Gegentheil, es producirt einen atonischen Zustand desselben. Das Theobromin verursacht einen leichten Anstieg im Herztonus. Das Caffein erzeugt prononcirte idiomuskuläre Kontraktionen des embryonalen Herzens. Es bewirken also in der Xanthingruppe das Xanthin ohne Methylgruppe im Molekül einen atonischen Zustand, zwei Methylgruppen im Molekül eine leichte Besserung der Systole, aber keinen prononcirten Tonus, drei Methylgruppen im Molekül prononcirte tonische Kontraktionen, was nach Pikering darauf beruhen soll, dass sich das Caffein in den kontraktilen Geweben verbindet und die tonischen Kontraktionen durch Einführung von Methylgruppen in Eiweissmoleküle verursacht werden. Wenn man Caffein in Caffeinmethylhydroxyd verwandelt, so wird es fast ungiftig, aber die diuretische Wirkung des Caffeins wird eine sehr geringe und unsichere.

Wird bei den Anilinen ein Wasserstoff der Amidogruppe durch ein Alkylradikal der Fettreihe ersetzt, so hört die Krampf erregende Wirkung auf, wie beim Ammoniak. Verstärkt aber werden die Konvulsionen, wenn wie im Toluidin, Alkylgruppen an Stelle eines H-Atomes im Benzolring substituirt werden. Hingegen verhält sich die Einführung

von Aethyl- oder Methylgruppen an Stelle eines oder zweier Wasserstoffatome der Amidogruppe bei aromatischen Säureamiden durchaus verschieden. Die narkotische Wirkung des Benzamids oder Salicylamids tritt mehr und mehr zurück, während sich bei genügend grossen Gaben ein der Wirkung des Ammoniaks und Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex einstellen kann.

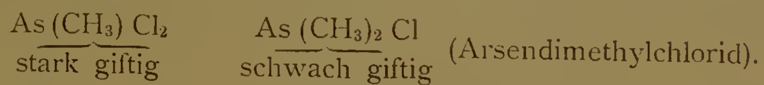
Werden in aromatischen Kernen Kernwasserstoffe durch Alkylgruppen ersetzt, so ändert sich die Wirkung des ursprünglichen Körpers bedeutend. Beim Benzol z. B. tritt eine sedative Wirkung auf das Nervensystem ein, wie sie der Alkoholgruppe eigen ist. Die alkylischen Benzolverbindungen machen weniger Tremor, weniger Hyperästhesie und mehr Lethargie als die Halogenverbindungen. Sie haben nach Lauder Brunton eine geringere Wirkung auf Muskel und Nerven, aber sie wirken kräftiger auf die Muskel als auf die Nerven. Ihre Wirkung ist flüchtiger, als die der Halogenverbindungen. Die Cirkulation wird weniger afficirt. Nach den Untersuchungen von Brunton ist das Trimethylbenzol (Mesithylen) in Bezug auf die Erzeugung der Muskelstarre das schwächste, Dimethylbenzol das nächst stärkere und Methylbenzol das am stärksten wirkende. Aethylbenzol hat fast dieselbe Stärke wie Methylbenzol und wirkt kräftiger wie Dimethyl- und Trimethylbenzol. Die Wirksamkeit der homologen Benzole nimmt progressiv ab vom Benzol zum Toluol, zu den Xylolen und zum Mesithylen, d. h. die Wirkung wird um so schwächer, je mehr Methylgruppen an Stelle des Wasserstoffes in den Benzolkern treten. Aber beim Anilin wird die Krampf erregende Wirkung verstärkt, wenn ein Wasserstoff des Kernes durch ein Alkylradikal ersetzt ist. Auch bei den homologen Thiophenen sehen wir eine Zunahme der Wirksamkeit beim Eintritt von Methyl in den Kern. Das Thiotolen (Methylthiophen) ist giftiger als das Thiophen.

Die Alkyläther erweisen sich chemisch und pharmakologisch als widerstandsfähiger gegen die Oxydation. Die Alkylverbindungen, insbesondere die Aetherverbindungen dieser Art zeigen hervorragende hypnotische Wirkungen. Das einfachste Beispiel ist der Aethyläther.

Diese hypnotische Wirkung zeigt sich auch bei den Estern. So hat der Oxalsäureäthyläther bei Säugethieren keine Oxalsäurewirkung beim Einathmen, sondern anästhesirt, wie Aether und Chloroform. Die hypnotische Wirkung zeigt sich auch deutlich beim Alkyläther des Caffeins. Im Gegensatze zu der Caffeinwirkung erscheint die Vergiftung mit Aethoxycaffein und Methoxycaffein zunächst als eine Betheiligung des Centralnervensystems, an die sich erst später eine der Caffeinstarre

analoge Muskelerstarrung anschliesst. Durch Einfügung der C_2H_5O-Gruppen ist die Verwandtschaft des Caffeins zum Centralnervensystem grösser, zur Muskelsubstanz etwas geringer geworden. Daher wirkt Aethoxycaffein narkotisch, wie Filehne gefunden. Auch Dujardin-Beaumetz fand, wie Filehne, dass durch den Eintritt der Oxäthylgruppe in das Caffein, dasselbe eine narkotische Wirkung erhält. Das stark giftig wirkende Brenzcatechin verliert wesentlich an Giftigkeit, wenn eines oder beide Hydroxyle durch Alkylgruppen ersetzt werden. (Guajakol, Guaethol, Veratrol.) Eine Abschwächung durch Methylirung beobachtete auch Giacosa bei aromatischen Oxysäuren. Die Methylsalicylsäure und die isomere Anissäure sind schwächer antiseptisch und werden von Thieren in grösseren Mengen vertragen als die Salicylsäure selbst. Die aus dem Antifebrin entstehenden Verbindungen sind behufs Abschwächung der unangenehmen Nebenerscheinungen insbesondere der zersetzenden Wirkung auf den Blutfarbstoff methoxylirt, bezw. äthoxylirt. Diese Abschwächung tritt aber nur ein, sobald die Alkylgruppen sich in der Parastellung zur Acetylgruppe befinden, überdies ist dies nicht bei allen Verbindungen dieser Art der Fall.

Eine bedeutende Abschwächung der Giftwirkung findet auch bei der Einführung einer zweiten Methylgruppe in das Arsenmolekul statt (Baeyer). Bei Zinksalzen wird dagegen nach der Verbindung von Aethyl mit dem Metall eine Steigerung der Giftwirkung beobachtet (Bodländer), ebenso bei Bleisalzen.



$\underbrace{As(CH_3)Cl_2}_{\text{stark giftig}}$ $\underbrace{As(CH_3)_2Cl}_{\text{schwach giftig}}$ (Arsendimethylchlorid).

Methyl-, Aethyl- und Amylanilin bedingen einen Verlust der Motilität und Stupor, später Stillstand der Respirationsbewegungen und der Reflexaktion bei Abschwächung der Irritabilität der Nerven und der Haltung der Muskelerregbarkeit und der Herzaktion. Die Methylirung kann aber auch Körper sehr giftig machen. Dimethylresorcin z. B. ist so stark giftig, dass ein Tropfen desselben unter einer Glasglocke genügt, um in 3—5 Minuten fünf Frösche zu tödten.

Die Methylgruppe kann auch einen an und für sich unwirksamen Körper zu einem wirkenden gestalten, indem anscheinend durch ihren Eintritt ein neuer Angriffspunkt für den Organismus gesetzt wird. So wird das Phenylmethylpyrazolon erst durch Eintritt der Methylgruppe zum Phenyldimethylpyrazolon (Antipyrin), welches wirksam ist, aber das nicht methylirte Phenylmethylpyrazolon zeigt keine antipyretische Eigenschaft.

In der grossen Reihe der aliphatischen Alkohole steigt die Giftigkeit im Allgemeinen mit dem Molekulargewicht. Dem entsprechend hat das Aethylurethan eine grössere Giftigkeit als Methylurethan. Nach Einführung eines Aethyls in die NH_2-Gruppe bleibt dieses Verhältniss bestehen, während wegen der Vergrösserung des Molekuls die letalen Dosen steigen.

Die Aethylgruppe hat ganz bestimmte Beziehung zum Nervensystem, wie die Wirkung der allermeisten Aethylreste enthaltenden Verbindungen zeigt. Ehrlich und Michaelis haben als weiteren Beweis hierfür gefunden, dass es äthylhaltige Farbstoffe giebt, welche Nervenfärbungen geben (so die Diäthylamidogruppe), während die entsprechenden Methylverbindungen sich in dieser Beziehung negativ verhalten. Diese Thatsache, dass die Aethylgruppe gewisse Beziehungen zum Nervensystem hat, lässt es nach Ehrlich verständlich erscheinen, dass der Alkohol zu allen Zeiten und bei allen Völkern als Genussmittel gedient hat.

Der Eintritt von Alkylresten in bestimmte Säuren bedingt oft nur, dass die durch die Karboxylgruppe larvirte Eigenschaft dieser Körper wieder zu Tage tritt. (Cocain, Arecolin, Tyrosinäthyläther.)

Interessant ist auch folgender Unterschied zwischen einer Methyl- und Aethylgruppe: Das p-Phenetolcarbamid (Dulcin genannt)

$H_2N.CO.NH\,(C_6H_4.O.C_2H_5)$ ist stark süss.

Wird die Aethylgruppe in diesem Körper durch die Methylgruppe substituirt, so verschwindet der süsse Geschmack vollkommen.

---

4. Bedeutung des Eintrittes von Halogen in die organischen Verbindungen.

Der Eintritt von Chlor in aliphatische organische Verbindungen bedeutet vor allem, dass der depressive Effekt auf Herz und Gefässe erhöht wird. Viel wichtiger ist aber die Eigenschaft, dass die Einführung von Chlor in die Körper der Fettreihe im allgemeinen die narkotische Wirkung der Verbindungen erhöht. Die toxische Wirkung der gechlorten Verbindungen steht im direkten Verhältnisse zur narkotischen Wirkung. Je mehr Chlor, desto höher ist die Giftigkeit, wenn die Verbindung nicht wesentlich in Bezug auf Stabilität und physikalische Verhältnisse verändert worden ist. So ist das Methylenbichlorid, das Dichlormethan weniger giftig als das Chloroform, erregt weniger Erbrechen und ist auch ein leichteres Anästheticum. Das Tetrachlor-

methan hingegen ist weitaus gefährlicher als Chloroform. Nach den Untersuchungen von Frese nimmt bei den chlorsubstituirten Fettsäuren, insbesondere bei den Essigsäuren, die Wirkung mit steigendem Halogengehalte ab, so dass die Trichloressigsäure fast ungiftig, dagegen die Monochloressigsäure stark giftig ist. Die Qualität dagegen ist ziemlich dieselbe, Schlafsucht mit Dyspnoe, endlich tiefe Narkose und Tod unter Krämpfen. Auch die Trichlorbuttersäure wirkt Schlaf machend und ist nur quantitativ von der Trichloressigsäure verschieden. Die narkotische Wirkung der Natriumsalze der Essig-, Propion-, Butter- und Valeriansäure nimmt mit steigendem Kohlenstoffgehalt zu, während die Wirkung der gechlorten Fettsäuren mit steigendem Kohlenstoffgehalt abnimmt. Bei den gechlorten Säuren zeigt sich zuerst die motorische Lähmung stark ausgebildet, die sensorielle folgt später; bei den nicht gechlorten ist der Erfolg zeitlich umgekehrt und die motorische Lähmung nur schwach entwickelt. Dass die Einführung von Chlor die Giftigkeit der Verbindungen bedingt, zeigt die Untersuchung von Vict. Meyer am Thioglycol. Das Thiodiglycolchlorid S $(CH_2.CH_2\,Cl)_2$ ist nach am Kaninchen angestellten Versuchen specifisch giftig und ruft auch beim Menschen Hautausschläge hervor. Das Schwefeläthyl hingegen ist indifferent. Das einfach gechlorte Schwefeläthyl ist weniger giftig als der zweifach gechlorte Schwefeläthyl. Die physiologische Wirkung dieser beiden gechlorten Verbindungen hängt demnach direkt und allein vom Chlorgehalt ab. Auch beim Dimethylarsin zeigt sich die Abhängigkeit der giftigen Wirkung von der Anzahl der Chloratome bei den gechlorten Produkten. Das Monochlordimethylarsin ist ein schwaches Gift, während das Dichlormethylarsin ein starkes Gift ist.

Es ist eine allgemeine Eigenschaft der Chlorderivate den Blutdruck zu erniedrigen. Auch die von Stock untersuchte Trichloramidobuttersäure zeigt diese Eigenschaft.

Liebreich stellte die Behauptung auf, dass eine grosse Reihe von Körpern existiren müsse, welche die Gruppe $C\,Cl_3$, die Chloroformkomponenten, enthalten und im Organismus Chloroform abspalten. Nur wenn die Kohlenstoffatome im Moleküle so lose zusammengefügt gehalten werden, dass eine Existenz der Verbindung in alkalischer Flüssigkeit unmöglich ist, dann werden solche die $C\,Cl_3$-Gruppe enthaltenden Körper eine der Chloralwirkung ähnliche Wirkung haben. Thatsächlich wird aber aus dem Chloral, welches eminent hypnotische Wirkung zeigt, aber keineswegs im Organismus in Chloroform übergeht, durch Reduktion Trichloräthylalkohol. Aber diese Liebreich-sche Theorie stimmt auch für andere Körper nicht. Das Methyl-

chloroform CH_3 C Cl_3 spaltet in alkalischer Lösung kein Chloroform ab und die Spaltungsprodukte haben auch keine anästhesirende Wirkung, aber dieser Körper hat eine evident anästhesirende Wirkung. Auch das Monochloräthylenchlorid $CH_2ClCHCl_2$ kann man als Beispiel gegen die Liebreich'sche Theorie ausnützen. Dieser Körper wirkt wahrscheinlich durch das aus ihm abgespaltene Dichloräthylen. Das Methylchloroform kommt also als solches zur Wirkung und nicht etwa das daraus abgespaltene Chloroform, da sich ja aus demselben kein Chloroform abspalten lässt, während das Monochloräthylenchlorid gerade durch sein Spaltungsprodukt das Dichloräthylen wirkt.

Dass die hypnotische Wirkung, sowie die Giftigkeit aliphatischer Verbindungen nur vom Chlorgehalte abhängt, haben insbesondere evident Marschall und Heath erwiesen, indem sie die drei Chlorhydrine untersuchten. Das Glycerin selbst ist keineswegs als giftiger Körper zu bezeichnen, aber wenn man die Hydroxyle des Glycerins durch Acetylgruppen verschliesst, so bekommt man eine toxische Substanz, das Triacetin. Noch viel giftigere Substanzen erhält man, wenn man die Hydroxyle durch Chlor ersetzt. Diese Substanzen zeigen narkotische Wirkungen, lähmende, sowie die den Chlorverbindungen der aliphatischen Reihe eigene Einwirkung auf die Gefässe, nämlich eine starke Dilatation derselben. Bei den Chlorhydrinen erweist sich das Monochlorhydrin als am schwächsten wirkend, das Dichlorhydrin als stärker und das Trichlorhydrin als am stärksten und giftigsten wirkend.

Von grossem theoretischem Interesse ist die Untersuchung von Verbindungen, welche an sich Herz stimulirend sind, aber durch Einführung von Chlor eine depressive Einwirkung auf die Herzaktion aufweisen sollten. Das Caffein wirkt durch seine drei Methylgruppen auf den Herzmuskel und regt denselben zu tonischen Kontraktionen an. Das Chlorcaffein produzirt aber weit weniger tonische Kontraktionen des Herzens, als das Coffein selbst. Hier besteht also ein physiologischer Antagonismus. Der eine Theil des Moleküls, die Methylgruppen, löst tonische Kontraktionen aus, während der andere Theil, das Chloratom, eine depressive Herzwirkung entfaltet. Es handelt sich aber hier keineswegs um etwa freiwerdendes Chlor, denn eine Lösung von Coffein in Chlorwasser wirkt ganz anders, da freies Chlor auf das Herz sehr giftige Wirkungen äussert. Die physiologischen Effekte des Coffeins, die stimulirende Aktion auf das Gehirn, und die Steigerung der Diurese werden durch die Einführung von Chlor nicht tangirt.

Die Einführung von Halogen in den Benzolkern modifizirt die Wirkung des Benzols nur zum Theil. Das Monochlorbenzol affizirt das

Rückenmark mehr als das Benzol, indem es Krämpfe und rapide Herabsetzung der Reflexe erzeugt, es schwächt auch die Cirkulation, scheint aber die motorischen Nerven und Muskeln nicht in Mitleidenschaft zu ziehen. Die hypnotische Wirkung fehlt anscheinend allen aromatischen Chlorverbindungen. Selbst das Trichlorbenzol ist ohne hypnotische und anästhetische Wirkung. Hingegen nimmt die antiseptische Kraft der Benzolderivate durch Einführung von Halogen zu. So ist das Parachlorphenol ein weit intensiveres Antiseptikum als das Phenol.

Der Eintritt von Brom in Körper der aliphatischen Reihe bewirkt wie der des Chlor das Auftreten der hypnotischen Wirkung. Es bestehen zwischen der Wirkung der gebromten aliphatischen Verbindungen und der gechlorten sehr weitgehende Analogien. Einzelne bilden Ausnahmen, so z. B. ist der Bibrompropionsäuremethyläther sehr giftig und macht heftige Entzündungen und Nekrosen. Bei den aromatischen Bromverbindungen sehen wir ebenfalls analoge Verhältnisse wie bei den Chlorverbindungen, doch hat das Brombenzol eine kräftigere paralysirende Wirkung auf das Gehirn als Chlorbenzol. Auffallend gross ist die Giftigkeit des Parabromtoluols.

Die organischen Jodverbindungen unterscheiden sich von den übrigen Halogenverbindungen insbesonders durch die erhöhte antiseptische Kraft sowie durch die verringerten anästhetischen Funktionen. Die Giftigkeit der Jodverbindungen übersteigt die der anologen Chlor- und Bromverbindungen wesentlich. Freies Jod ist durch Zerstörung rother Blutkörperchen giftig, bewirkt Anurie, Reizungs- und dann Lähmungserscheinungen. — Die vorzüglichen Wirkungen der organischen wie der anorganischen Jodverbindungen als Alterantien, resorptionsbefördernde Mittel sowie als Antiseptica haben sie zu den gebrauchtesten und wohl am meisten variirten Mitteln gemacht.

Die aromatischen Jodverbindungen sind giftiger als die analogen nicht jodirten. Insbesondere nimmt die antiseptische Kraft der jodirten aromatischen Verbindungen durch den Eintritt des Jods beträchtlich zu. Es besteht aber ein Unterschied, ob das Jod im Kern oder in der Seitenkette substituirt ist. Im allgemeinen machen die Substitutionen in der Seitenkette die Substanzen wirksamer und giftiger, während Substitutionen im Kern sich im Organismus so verhalten, dass aus denselben Jodalkalien im Organismus nicht gebildet werden können.

Dass die aromatischen Chlor- und Bromderivate keine hypnotische Wirkung zeigen, mag wohl auch damit zusammenhängen, dass nach Eingabe derselben im Harn kein Brom an Alkali gebunden auftritt, während bei den halogensubstituirten Fettsäuren im Organismus Halogen abgespalten

wird, so dass im Harne Bromalkali erscheint, z. B. nach Verfütterung von mono-, di- und tribromessigsaurem Salz, dagegen nicht bei Monobrombenzol und Monobrombenzoesäure.

Ueber die physiologischen Wirkungen der Jodoso- und Jodoniumverbindungen liegen keine Veröffentlichungen vor, doch steht es fest, dass diese Körper keine therapeutisch verwerthbare Eigenschaften zeigen.

---

5. Bedeutung der basischen stickstoffhaltigen Reste.

Der Eintritt von stickstoffhaltigen Resten in aliphatische oder aromatische Verbindungen, sowie die Anwesenheit von Stickstoff in ringförmig gebundenen Basen kann von sehr verschiedener pharmakologischer Bedeutung sein. Die pharmakologische Wirkung hängt zum grossen Theil von dem stickstofffreien Reste des Molekuls, von der Art der Bindung, der Werthigkeit des Stickstoffes, sowie von der Reaktionsfähigkeit des stickstoffhaltigen Restes ab. Das Ammoniak, die einfachste stickstoffhaltige Base, wirkt krampferregend. Wird aber ein Wasserstoff des Ammoniaks durch ein Alkoholradikal der Fettreihe ersetzt, so hört die Krampfwirkung auf, man bekommt einen fast wirkungslosen Körper, und auch der Eintritt von weiteren Alkylradikalen ändert an der Wirkungslosigkeit nichts. Beispiele: Monomethylamin, Dimethylamin, Trimethylamin. Methylamin, Trimethylamin, Aethylamin, Amylamin reizen die Schleimhäute wie Ammoniak, besitzen aber sonst keine giftigen Eigenschaften. Wird in einen Wasserstoff des Ammoniaks ein Säurerest eingeführt, so bekommt man ebenfalls ganz wirkungslose oder wenig wirksame Körper. Das Acetamid z. B., die einfachste Verbindung dieser Art, wird im Organismus überhaupt nicht angegriffen, und passirt unverändert in den Harn, macht daher auch keine physiologischen Wirkungen. Wird im Ammoniak ein Wasserstoff in der Art durch eine aliphatische Säure ersetzt, dass man zu einer Amidofettsäure gelangt, so bekommt man ebenfalls pharmakologisch gänzlich unwirksame Körper, die im Organismus zu Harnstoff umgesetzt werden. So gehen Glykokoll, Alanin, Leucin glatt in Harnstoff über, ohne welche pharmakologische Wirkung auszuüben. Sie gehören vielmehr zu einer Reihe von Körpern, die als Nahrungsmittel verwendbar sind. Amidokohlensäure (Karbaminsäure) ist giftig, wohl wegen ihres sehr labilen Charakters. Sie erzeugt Krämpfe etc. ähnlich wie Ammoniak. Verestert man die Karboxylgruppe und macht die Verbindung auf diese Weise resistenter, so erhält man einen hypnotisch wirkenden Körper

(Urethan), der wenig giftig und dessen Giftigkeit und Wirkung wesentlich von der Alkylkomponente abhängt. Das sehr reaktionsfähige Amidoacetal $(CH_2NH_2)CH(OC_2H_5)_2$ hingegen geht nur zum Theil unverändert in den Harn. Die primäre Wirkung ist Lähmung der Athmung, wie beim Ammoniak, so dass bei Verabreichung von Amidoacetal bei Warmblütern, bei denen ja die Hautathmung keine Rolle spielt, der Tod verursacht wird. Kaltblüter leben weiter, bis Herzlähmung eintritt. Das nichtamidirte Acetal wirkt in erster Linie auf das Grosshirn und ist als Schlafmittel empfohlen worden, weil Störungen der Athmung und der Herzthätigkeit bei ihm erst lange nach Eintritt der Narkose bemerkt werden. Weit giftiger als Ammoniak ist Diamid. Dieser nach Curtius so ausserordentlich reaktionsfähige Körper, legt selbst in stärkst saurer Lösung jede Aldehydgruppe fest, während Ketone nur auf die freie Base reagiren. Das schwefelsaure Salz des Diamids ist nach Untersuchungen von Borissow für Hunde äusserst giftig. Im Gegensatze hierzu sind die aliphatischen Diamine Tetramethylendiamin und Pentamethylendiamin ganz ungiftig. Das Hydroxylamin ist nach Reimundi und Bertoni ein sehr heftiges Gift, welches zuerst Erregung, hierauf Kollaps mit Erstickungssymptomen bewirkt; auch die rothen Blutkörperchen werden angegriffen, aber nach Binz beruht die Wirkung des Hydroxylamins zum kleinen Theil auf der Bildung von Nitriten aus demselben. Loew nimmt auch für das Hydroxylamin an, dass es wegen seiner grossen Reaktionsfähigkeit mit Aldehydgruppen als sogenanntes substituirendes Gift wirkt.

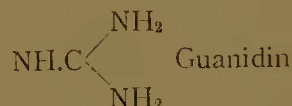
Die Stickstoffwasserstoffsäure (Azoimid) ist für Pflanzen giftig, wenn auch weniger als Hydroxylamin und Diamid. Für Bakterien ist diese Säure stark antiseptisch; bei Säugethieren macht sie blitzartig auftretende Krämpfe und sofortigen Tod. Das Blut wird sehr dunkel. Das Einathmen von Natriumazomidlösung macht Schwindel und Kopfschmerz. Loew erklärt die Wirkung durch den plötzlichen explosiven Zerfall der Verbindung, welcher eine Umlagerung des aktiven Protoplasmas herbeiführt.

Die Oximidoverbindungen werden nach Bonfred im Organismus entweder in die entsprechenden Aldehyde und Hydroxylamine zerlegt, oder gleich oxydirt, so dass statt des letzteren Nitrite erscheinen. Die pharmakologische Wirkung ist aus der des Aldehyd und der Nitrite zusammengesetzt. Die Oximidogruppe (= NOH) scheint nach Bonfred wie Nitrit zu wirken.

Paschkis und Obermayer zeigten, dass den Acetoximen die Wirkung des Hydroxylamins vollkommen abgeht, da letzteres schon in sehr kleinen Dosen das Auftreten von Methämoglobin bewirkt. Die Acetoxime

schliessen sich in ihrer Wirkung im allgemeinen der Gruppe des Alkohols an, indem Narkose, hier und da auch Rausch und Herabsetzung des Blutdruckes auftreten. Der Eintritt der Oximidogruppe in ein Keton hat keinen nennenswerthen Einfluss auf die Wirkung. Nur beim Kampher tritt eine Aenderung insofern auf, als beim Frosche und beim Meerschweinchen die erregende Wirkung die lähmende übertrifft. Beim Hunde bleibt das Kampheroxim, wie so häufig auch der Kampher, wenigstens bei subkutaner Applikation, ohne Wirkung. Da man Acetoxim auch als Isonitrosopropan auffassen kann, so untersuchten Paschkis und Obermayer auch Isonitrosoaceton, welches sich als weit giftiger erwies als das Acetoxim.

Das Guanidin



ist wegen seiner Imidogruppe ein stark wirkendes Gift. Nur ein kleiner Theil des Guanidins verlässt den Organismus unverändert. Hingegen ist Dicyandiamidin nicht giftig. Das Cyanamid macht ähnlich Vergiftungen wie Guanidin und Methylguanidin, geht aber nicht unverändert in den Harn über (Beobachtung von Gergens und Baumann). Methylguanidin tödtet nach Hoffa Kaninchen in kurzer Zeit unter den Symptomen der Dyspnoe und Konvulsionen.

Nach Louise zeigt ein mit Oxypropylendiisoamylamin vergifteter Hund grosse Beschleunigung des Herzschlages, Erhöhung des Blutdrucks, Verlangsamung und Vertiefung der Athmung und epileptische Krampfanfälle, während welcher das Herz tetanisch stillsteht. Alle diese Symptome werden durch die Lähmung des Herzvagus erklärt. Das Vinylamin hat nach Ehrlich beim Warmblüter stark toxische Eigenschaften, was wohl mit der doppelten Bildung der Substanz zusammenhängen dürfte. Von Interesse ist noch das Eintreten des Ammoniaks in Platinsalze. Die Salze der Platinammoniumbasen wirken wie alle Ammoniumbasen curareartig. Mit Vermehrung der Ammoniakgruppen wird die curareartige Wirkung gesteigert.

Von grossem pharmakologischen Interesse sind die Beobachtungen und Untersuchungen über den Eintritt von Amidresten in den Benzolkern, weil sie grundlegend sind für die Synthese einer grossen Gruppe unserer künstlichen Antipyretica. Man kann das Amidobenzol als ein Benzol ansehen, in welches ein Amid eingetreten ist, oder als einen Ammoniak, in welchen ein Benzolring eingetreten ist. Konform mit dieser Konstitution differiren die bewirkten Symptome von den Wirkungen des Benzols und

erinnern eigentlich mehr an das Ammoniak, da heftige Krämpfe auftreten, sowie eine starke Paralyse der Muskeln und Nerven. Die Symptome differiren aber von denen mit Ammoniak hervorgerufenen, da die Krämpfe nie zu einem wahren Tetanus ausarten. Mit Ausnahme der Hydroxylverbindung bewirkt Anilin das rascheste Auftreten der motorischen Phänomene, starkes Zittern, aber nie tonische Krämpfe. Wird aber in den Anilinen ein Wasserstoff der Amidogruppe durch ein aliphatisches Alkylradikal ersetzt, so hört die Krampfwirkung auf und es kann zu einer lähmenden Wirkung kommen. Wird beim Anilin ein Wasserstoff des Kerns substituirt, so bleibt die Krampfwirkung erhalten, wenn der substituierende Körper ein einfaches Element ist, z. B. Brom. Sie wird verstärkt, wenn er ein Alkoholradikal ist und aufgehoben, wenn eine zusammengesetzte Gruppe, insbesondere eine saure Gruppe, eintritt, z. B. Amidobenzolsulfursäure, welche gänzlich wirkungslos ist. Aber der Eintritt des Amidrestes bewirkt noch, dass diese der Gruppe angehörigen Körper heftige Blutgifte werden, welche Methämoglobin bilden. Wertheimer und Meyer beobachteten nach Verfütterung von Anilin oder Toluidin an Hunde regelmässig Gallenfarbstoff im Harn und Hämoglobin in der Galle. Bei stärkeren Dosen wird sogar der Harn hämoglobinhaltig und enthält schliesslich auch sogar fuchsinähnliche Farbstoffe.

Das Paramidodiphenyl erwies sich als starkes Gift und tödtete Hunde nach kurzer Zeit.

Während aber die aliphatischen Diamine physiologisch gänzlich wirkungslos sind, gehören die aromatischen Diamine zu unseren heftigsten Giften, insbesondere durch ihre Fähigkeit, saure Stoffe zu binden und auf den Blutfarbstoff schädigend einzuwirken. Die Untersuchungen von Dubois und Vignon haben gezeigt, dass Metaphenylendiamin Brechen, Husten, Coma und Tod bewirkt. Paraphenylendiamin wirkt noch stärker und macht Störungen der Motilität. Auffallend gross ist die Giftigkeit des Orthophenylendiaminchlorhydrates. Toluylendiamin erzeugt nach Stadelmann sogar Ikterus. Wir haben früher bemerkt, dass Ammoniak ein weit schwächeres Gift ist als Diamid. Die entsprechenden aromatischen Verbindungen Anilin und Phenylhydrazin zeigen das gleiche Verhältniss. Das Phenylhydrazin, welches chemisch auch weit reaktionsfähiger ist als Anilin, ist nach den Untersuchungen von Nencki, Rosenthal und Hoppe-Seyler ein ausserordentlich heftig wirkendes Gift. Während die aromatischen Substitutionsprodukte mit Ammoniak oder Hydrazin alle intensiv Temperatur herabsetzende Eigenschaften zeigen, bewirkt Tetrahydro-β-naphtylamin eine starke Steigerung der Eigenwärme und eine beträchtliche Steigerung des Eiweissumsatzes.

Phenylhydroxylamin wirkt nach Binz direkt auf die Nervencentren lähmend, ohne dass die Lähmung durch die Veränderungen des Blutes bedingt ist.

Die aliphatischen Säureamide entbehren zumeist einer physiologischen Wirkung; die aromatischen hingegen machen Schlaf, aber die den aromatischen Säureamiden zukommende alkoholartige narkotische Wirkung ist vom Charakter der aromatischen Säure unabhängig. Die entsprechenden aromatischen Harnstoffe sind wirkungslos. Wird an Stelle eines oder beider H-Atome der Amidgruppe eines aromatischen Säureamides eine Methyl- oder Aethylgruppe eingeführt, so tritt die narkotische Wirkung immer mehr und mehr zurück, während sich bei genügend grossen Gaben ein der Wirkung des Ammoniaks und des Strychnins vergleichbarer Symptomenkomplex einstellen kann.

Kampher wirkt erregend auf das Herz und steigert den Blutdruck. Bornilamin wirkt curareartig. Ebenso der Amidokampher, aber weit schwächer. Auf das Herz wirkt Bornilamin verlangsamend. Amidokampher ebenso, aber erst in grösserer Dosis. Bei Warmblütern macht Bornilamin Rollkrämpfe. Der Blutdruck bleibt bei Anwendung von Amidokampher unverändert, während Bornilamin denselben bedeutend erhöht. Auch die Athemfrequenz wird durch Bornilamin bedeutend gesteigert.

Körper, welche tertiär gebundenen Stickstoff haben, sind wohl infolge der geringen Reaktionsfähigkeit sehr wenig giftig, oft ganz wirkungslos. So sind Pyridin und Kollidin sehr wenig giftige Körper. Wird aber durch Reduktion Wasserstoff in der Weise zugeführt, dass das N in die Imidogruppe HN verwandelt wird, so erhalten wir sehr stark wirkende Körper. Die verschiedenartigen Wirkungen dieser Körper werden bei Ueberführung in Ammoniumbasen alle in der Weise verändert, dass die resultirenden Körper mehr oder weniger curareartige Wirkung haben. Auf die Details werden wir bei Besprechung der Alkaloide zurückkommen. Azoverbindungen sind noch wenig geprüft worden. Azobenzol macht Hämoglobinurie; im Blute treten Methämoglobinstreifen auf. Die Naphthylazoessigsäure ist nach Oddo ungiftig. Triazobenzol ist für Kaninchen ein schwaches, für Hunde ein starkes Gift. Diazoverbindungen sind wegen der Leichtigkeit der Abspaltung gasförmigen Stickstoffs giftig.

6. Bedeutung der Nitro- und Nitrosogruppe.

Der Eintritt einer Nitrogruppe bewirkt im allgemeinen, dass die Körper sehr giftige Eigenschaften annehmen, unabhängig davon, ob die Nitro- oder Nitrosogruppe in den Kern tritt oder ein Hydroxyl verestert. Die Nitrite der fetten Reihe wirken nicht auf das Centralnervensystem, sondern direkt auf die Gefässe, welche sich stark erweitern. Der Reihe nach fällt die Stärke der Gefässalteration vom α-Amyl, β-Amyl, Isobutyl, sekundärem Butyl, primärem Butyl, sekundärem Propyl, primärem Propyl, Aethyl zum Methylnitrit, welches das schwächste. Alle Nitrite bewirken eine Blutdrucksenkung und Pulsbeschleunigung durch periphere Gefässerweiterung. Die physiologische Wirkung der Paraffinnitrate ist jedoch nicht allein abhängig und in einzelnen Fällen nicht einmal hauptsächlich von der Menge der Nitrogruppe NO_2, welche sie enthalten. Die sekundären und tertiären Nitrite sind kräftiger als die korrespondirenden primären. Dies muss man hauptsächlich nicht etwa der direkten Wirkung der sekundären und tertiären Gruppen, sondern der Leichtigkeit, mit welcher diese Verbindungen sich in Alkohol und Nitrit zerlegen, zuschreiben.

In Bezug auf die Stärke der Acceleration des Pulses wächst die Stärke der Nitrite direkt mit ihrem Molekulargewicht und ist umgekehrt der Quantität von NO_2, welche sie enthalten, proportionirt. Dieses scheint nicht so sehr das Resultat des physiologischen Einflusses der substituirten Methylgruppen zu sein, als vielmehr von der erhöhten chemischen Zersetzlichkeit, welche die höheren Glieder dieser Serie haben, abzuhängen.

Die flüchtigeren Nitrite mit niederem Molekulargewicht, welche relativ mehr Nitroxyl enthalten, sind in Bezug auf die Länge des subnormalen Blutdruckes sowie auf die Schnelligkeit der Muskelkontraktionen aktiver.

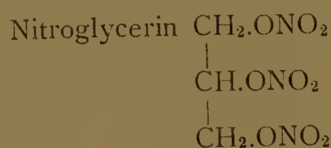
Es ist wahrscheinlich, dass sich die einfachen Nitrite rascher mit dem Blute und den Muskeln verbinden und rascher wirken als die höheren Verbindungen und durch ihre grosse Beständigkeit länger wirken als die höheren und leichter zersetzlichen Körper. Die Nitrite verwandeln das Hämoglobin nicht einfach in Methämoglobin, sondern in eine Mischung von Methämoglobin und Stickoxydhämoglobin. Die Wirkung der Nitrite bezieht sich aber nur zum Theil auf ihre chemische zerstörende Einwirkung auf den Blutfarbstoff und den daraus folgenden Sauerstoffmangel, sondern sie sind auch direkte Gewebegifte.

Die Wirkungsweise der Salpetersäureester wird von einzelnen Forschern in der Weise erklärt, dass vorerst anorganische Nitrite durch

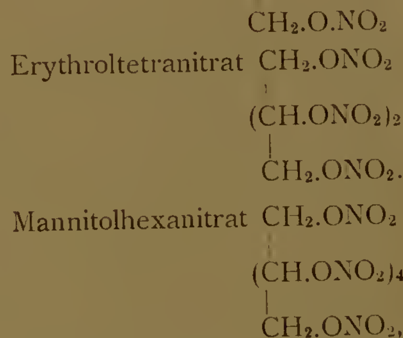
Aufspaltung der Ester und Reduktion der Salpetersäure zu salpetriger Säure gebildet werden, die dann zur Wirkung gelangen. Nach Loew würde das Nitrit direkt in eine Amidogruppe eingreifen, und so eine wichtige chemische Veränderung des Protoplasmas setzen. Andere Forscher, insbesondere Marschall und Haldane, sprechen sich gegen diese Anschauung aus und glauben, dass die Salpetersäureester direkt auf die Gewebe wirken. Die Eigenschaft der Salpetersäureester, die Gefässe zu erweitern, lässt dieselben geeignet erscheinen, therapeutisch verwerthet zu werden, was auch vielfach geschieht.

Bradbury hat für diese Zwecke Methylnitrat $CH_3.O.NO_2$, Glykol-(äthylen)dinitrat $CH_2.O.NO_2$ / $CH_2.O.NO_2$

Nitroglycerin



Erythroltetranitrat



Mannitolhexanitrat $CH_2.ONO_2$ — $(CH.ONO_2)_4$ — $CH_2.ONO_2$,

sowie die Salpetersäureester der Dextrose, Lävulose und Saccharose untersucht und empfahl besonders Erythroltetranitrat wegen der lange anhaltenden Wirkung.

Steht aber die Nitrogruppe am Kohlenstoff der aliphatischen Körper, wie z. B. im Nitropentan, so ist ein grosser Unterschied in der physiologischen Wirkung zwischen einem solchen Körper und etwa Amylnitrit, wo Sauerstoffbindung vorliegt. Dem Nitropentan kommen wohl giftige Effekte zu, aber keine gefässerweiternde Wirkung. Daher haben wir auch gar keine therapeutische Indikation für die Verwendung solcher Körper. Ebenso sind Nitromethan $CH_3.NO_2$, Nitroäthan $C_2H_5NO_2$ und Nitrosoäthylen $CH_3 = CHNO$ giftig, indem sie in relativ geringen Dosen die Thiere durch Athmungslähmung tödten.

Die Substitution einer Nitrogruppe in der aromatischen Reihe erhöht die Giftigkeit des aromatischen Körpers. So bewirkt das Nitrobenzol Lethargie mit steigenden Bewegungszittern und zeitigem Aufhören der Reflexe. Das Nitrothiophen zeigt nach Marmé genau dieselben Eigenschaften wie das Nitrobenzol, indem schon kleine Mengen tödtliche Wirkungen hervorrufen, und die so charakteristische chokoladebraune Färbung des Blutes erzeugen. Auch das Nitronaphthol (Martiusgelb)

wirkt schon in kleinen Mengen vom Magen aus, oder bei subkutaner Injektion giftig, ebenso wie die Nitroderivate Aurancia und Safranin giftig sind.

P. Ehrlich hat Kaninchen subkutan Nitrophenylpropiolsäure beigebracht und darnach Hämoglobinurie sowie Veränderungen der Blutscheiben und eigenthümliche Infarkte im Herzen beobachtet.

Aber nicht immer trifft dies zu. So ist das Paranitrotoluol bei innerer Darreichung fast ungiftig. Das Nitroglycerin, Nitrobenzol sind wie die Hydroxylamine vorwiegend Nervengifte. Die Blutwirkung steht in zweiter Linie. Das Dinitrobenzol hingegen ist ein ausgesprochenes Blutgift.

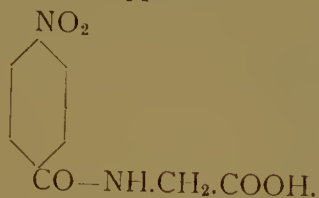
NO_2

Dass das Paranitrotoluol [Benzolring] ungiftig, beruht auf der Oxydation

CH_3

der CH_3-Gruppe zur COOH-Gruppe im Organismus; die gebildete p-Nitrobenzoesäure paart sich zu p-Nitrohippursäure

NO_2



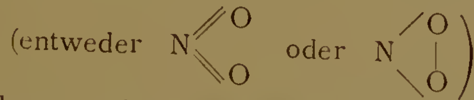
$CO-NH.CH_2.COOH.$

Die Einführung einer negativen Gruppe hebt also die giftige Wirkung der Nitrogruppe auf oder schwächt sie. Aus demselben Grunde wirken die nitrirten aromatischen Aldehyde ungiftig, weil sie zu den entsprechenden Säuren oxydirt werden.

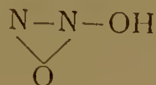
Die Eigenschaft der Nitrite, Gefässe zu erweitern, ist so charakteristisch, dass man bei der physiologischen Prüfung von Substanzen entscheiden kann, wie eine Nitrogruppe daselbst gebunden ist.

Hierfür diene folgendes Beispiel.

Das Methylnitramin $H(N_2O_2CH_3)$ kann eine verschiedenartige Konstitution haben. Nach Franchinont hat es zwar einen sauren Charakter, demselben fehlt aber eine OH-Gruppe, das an N gebundene H-Atom wird durch zeitweise Näherung an den O des NO_2



mitunter molekular verändert. Hantzsch hingegen glaubt, dass die Gruppe



in den Nitraminen vorhanden ist; dieselben seien also eher Hydroxyldiazoxyverbindungen. Die physiologische Wirkung des Methylnitramins konnte aber diese Frage zur Entscheidung bringen, da es sich zeigen musste, inwiefern die Wirkung dieses Körpers mit derjenigen echter Nitrokörper übereinstimmte, oder mit derjenigen der Nitrite, welche die Gruppe O=N—O—H enthalten.

Das neutralisirte Methylnitramin hatte keine Methämoglobinbildung zur Folge, im Gegensatze zu Natriumnitrit und Nitromethan. Die Substanz machte wie Natriumnitrit eine Herabsetzung der Athemfrequenz, aber ohne letale Wirkung (im Gegensatz zu Nitrit) und erst in der fünfmal so starken Dosis. Natriumnitrit setzt die Hubhöhe des Blutes durch die Herzkontraktion herab, da es die Herzarbeit vermindert. Natriummethylnitramin ist ohne jedwede Einwirkung. Ferner setzt Natriumnitrit den Blutdruck herab, Natriummethylnitramin steigert ihn. Wie das Nitropentan erscheint Methylnitramin als ein ziemlich indifferenter Körper, mit Ausnahme der epileptiformen Krämpfe, welche übrigens auch beim Nitropentan beobachtet wurden, aber nicht mit der Nitrogruppe im Zusammenhange zu stehen scheinen. Die physiologische Untersuchung spricht also mehr für die Franchinont'sche Formel als für die Hantzsch'sche.

---

7. Die Cyangruppe.

Die Blausäure (Cyanwasserstoff) wirkt bekanntlich als ungemein heftiges Gift, indem das Athmungscentrum in der Medulla oblongata gelähmt wird. Die grosse chemische Reaktionsfähigkeit sowie die Giftigkeit dieser Substanz dürfte in engen Beziehungen zu dem zweiwerthigen Kohlenstoff stehen, da ja ungesättigte Verbindungen wie das Kohlenoxyd in Folge dieser Eigenschaft besonders giftig sind. Cyan CN—CN wirkt nach Bunge fünfmal schwächer als der Cyanwasserstoff. Cyan und Cyanwasserstoff haben das Wesen der Wirkung gemein, doch ist Cyan weniger stürmisch und auf einen längeren Zeitraum ausgedehnt. Im allgemeinen bewirken die Isocyanide (Isonitrile, Carbylamine) Lähmung des Respirationscentrums, während die echten Nitrile oder Cyanide Coma bewirken.

Die Nitrile und Isonitrile verlieren bei der Substitution mit Kohlenwasserstoffen der Fettreihe die Intensität und den ursprünglichen Charakter ihrer Wirkung. Nur wenn Blausäure sich im Organismus wieder bilden kann, tritt die entsprechende Wirkung ein.

Cyanäthyl wirkt letal bei 5 cgr pro kg Thier. Der Tod erfolgt erst nach einigen Stunden, daher haben mehrere Forscher die toxische Wirkung des Cyanäthyls geleugnet.

Die Cyanessigsäure ist unwirksam. Erst in grösserer Dosis machen sie langdauernde Narkose.

Acetonitril ist schwach wirksam. Die höheren Homologen Propio-, Butyro-, Capronitril sind aber heftige Gifte. Acetonitril hebt die Reflexerregbarkeit auf, die Einathmung der Dämpfe wirkt anästhesirend auf Ratten, weniger auf Kaninchen, nicht auf Hunde. Thiere der beiden letztgenannten Arten werden durch Einathmung von Acetonitril und besonders von Propionitril leicht getödtet. Die toxikologische Wirkung der Nitrile ist wie erwähnt von derjenigen der Cyanwasserstoffsäure wesentlich verschieden, wohl aus dem Grunde, weil die Blausäure ein Isocyanid ist. Daher ist nach Calmels das Methylisocyanid (Methylcarbylamin) beim Einathmen noch giftiger als wasserfreie Blausäure.

Die Giftigkeit der Mononitrile der fetten und aromatischen Reihe nach Verbrugge ist: für Kaninchen

Acetonitril	0·13
Proprio. „	0·065
Blytyro. „	0·01
Isobutyronitril	0·009
Isovalero. „	0·045
Isocapro. „	0·09
Lacto. „	0·005
Cyanessigsäurenitril	2·0
Cyanessigsäure-Aethylnitril	1·5
Benzoninitril	0·2
Benzylcyanid	0·05
Tolunitril, Ortho-	0·6
Amygdalonitril	0·006
Naphtonitril	1·0

Die Nachbarschaft des OH zu CN erniedrigt die Giftigkeit des letzteren, in der Cyanessigsäure ist die Giftigkeit des CN ganz verschwunden.

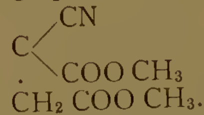
Beim Frosch ist Sulfocyan viel giftiger als das giftigste Nitril.

Die aromatischen echten Nitrile verhalten sich folgendermassen: Benzonitril wirkt selbst in grossen Dosen unsicher. Phenylacetonitril bewirkt ähnlich dem Benzonitril vollständige Paralyse, es fehlen hier jedoch die bei jenem auftretenden Krämpfe cerebralen Ursprunges.

Die Dinitrile zeigen ein Verhalten, welches sich nicht in ein bestimmtes Gesetz kleiden lässt.

Heymans und Masoin untersuchten die Giftigkeit des Oxalsäure-, Malonsäure-, Bernsteinsäure- und Brenzweinsäuredinitrils. Die Giftigkeit steht in keinem Verhältnisse zum Molekulargewichte. Bei verschiedenen Thierspecies erwiesen sich diese Gifte als verschieden giftig. Die Verschiedenheit und Regellosigkeit dürfte mit der verschieden leichten Abspaltbarkeit der CN-Gruppe, welche eigentlich giftig ist, zusammenhängen.

Hingegen konnten Barthe und Ferre Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung in dieser Gruppe finden und feststellen. Sie untersuchten Methylcyanotricarballylat, Methylcyanosuccinat und Methylcyanoacetat. Das Molekulargewicht nimmt vom ersten zum letzten Körper zu ab. Der letzte Körper hat zwei substituirbare H in der Methangruppe $\left(CH_2\begin{matrix}\diagup CN\\ \diagdown COO.CH_3\end{matrix}\right)$, der zweite einen substituirbaren Wasserstoff $\begin{matrix}CH\begin{matrix}\diagup CN\\ \diagdown COOCH_3\end{matrix}\\ |\\ CH_2 . COOCH_3\end{matrix}$ der erste ist aber gesättigt und hat keinen substituirbaren Wasserstoff mehr.

Dieser chemischen Reihenfolge entspricht nun auch eine Skala der physiologischen Wirkung, derart, dass der Körper mit dem geringsten Molekulargewicht und den zwei noch substituirbaren H des Methanrestes am energischesten, dem reinen Cyan am ähnlichsten wirkt, der ein substituables H enthaltene Körper steht in der Mitte und der gesättigte (Methylcyanotricarballylat) zeigte gar keine toxische Wirkung. Die Giftwirkung bestand in Betäubung, zunehmender Respirationsfrequenz und steigender Diurese. — Es sind aber die CN-Substitutionsprodukte um so aktiver, je mehr substituirbare Wasserstoffatome sie besitzen und je weniger hoch das Molekulargewicht ist.

Isocyansäureäthylester (Aethylcarbimid) $C_2H_5-N.CO$ und der Isocyanursäureäthylester (Triäthylcarbimid) wirken im wesentlichen auf die Athmung und zwar erregen sie zuerst die Centren, um sie später zu lähmen. Der erste Körper wirkt heftiger als der zweite. Abgesehen von der Giftigkeit ist die Wirkung beider Körper doch

der der Blausäure soweit ähnlich, um sie mit dieser in eine Gruppe vereinigen zu können. Nähere Beziehungen rücksichtlich des physiologischen Verhaltens zeigen die beiden Aether mit dem Disulfocyansäureäther und dem Isosulfocyanursäureäther und dem Isocyanursäureallyläther. Daraus folgt, dass die Isomerie in der Struktur der Cyanderivate nicht die Natur der physiologischen Wirkung abändert, sofern man nicht einen Uebergang der Isocyanverbindungen in Cyanverbindungen innerhalb des Organismus annimmt, wozu aber kein Grund vorhanden. Da ferner das Aethylcarbimid wirksamer ist als der Isosulfocyansäureäthyläther trotz der Gleichheit des Alkoholradikals so muss gefolgert werden, dass die Sauerstoff enthaltenden Cyanderivate giftiger sind als diejenigen mit Schwefel. Die Cyanursäure und das Cyanmelid (CONH)x sind fast unschädliche Verbindungen, was um so wichtiger ist, als gleiche Verhältnisse bei den schwefelhaltigen normalen Cyanverbindungen obwalten. So ist z. B. der Disulfocyansäureäthyläther ein ziemlich starkes Gift, während das disulfocyansaure Kalium unschädlich ist oder höchstens durch seinen Kaligehalt schädigt. Auch das sulfocyansaure Kalium ist bei Warmblütlern nur ein schwaches Gift, unterschiedlich vom Cyankalium. Bei Vergleichung von Aethylcarbimid und Triäthylcarbimid zeigen sich die bei Aldehyd und Paraldehyd gefundenen Verhältnisse. Im Ferrocyannatrium hat weder die CN-Gruppe noch das Eisen eine physiologische oder pharmakologische Wirkung. Auch das Platincyannatrium ist ebenfalls als Metallgift und Cyanderivat wirkungslos und ungiftig, während Platinsalze sonst sehr giftig sind.

Nach Hermann tödtet Nitroprussidnatrium Warmblütler unter den Erscheinungen der Blausäurevergiftung.

Bei Einführung von CN in das Kaffein überbietet das CN die physiologische Wirkung der drei Methylgruppen und das Cyankaffein wirkt giftiger als Kaffein.

---

8. Wirkung der Aldehydgruppen.

Die Wirkung der Aldehydgruppe scheint mit der chemischen Reaktionsfähigkeit derselben in engen Beziehungen zu stehen. Der Formaldehyd zeigt ungemein reizende Eigenschaften auf alle Schleimhäute, stark härtende Eigenschaften für Gewebe, sowie intensive antiseptische Fähigkeiten, welche diese Substanz gegenwärtig in den Vordergrund des Interesses gebracht hat. Der Acetaldehyd lässt die Wirkung per Aldehydgruppe, sowie der Alkylgruppe hervortreten. Dieser

Körper macht Anaesthesie, Schlaf und vorher ruft er einen Erregungszustand hervor. In viel stärkerer Weise und viel nachhaltender macht es der polymere Paraldehyd. Giftiger wirkt aber der Metaldehyd. Auch im Chloral scheint die Aldehydgruppe an der Schlaf machenden und vorher erregenden Wirkung betheiligt zu sein. Mit dem Eintritt von Hydroxylgruppen in die Aldehyde bezw. mit der Kondensation zu Aldolen sinkt die Wirksamkeit dieser Körper bedeutend herab. Die Zucker (Aldosen) haben wohl infolge der abschwächenden Wirkung der vielen Hydroxylgruppen gar keine Schlaf machende Wirkung mehr. Es scheint durch den Eintritt von Hydroxylgruppen in Aldehyd der Angriffspunkt im Organismus verändert zu sein.

Die aromatischen Aldehyde sind von geringer Giftigkeit. Bei der grossen Resistenz des Kernes, wird in erster Linie die Aldehydgruppe im Organismus zur Karboxylgruppe oxydirt, verliert daher rasch ihre ursprüngliche Wirkung und wir haben es dann mit der Wirkung einer Karbonsäure zu thun, welche ja meist gering ist, und nur in relativ grossen Dosen und nur in bestimmten Stellungen giftige oder pharmako-dynamisch verwerthbare Wirkung zeigt. Die einfachste Form eines aromatischen Aldehyds, der Benzaldehyd, wird zu Benzoesäure oxydirt, und ist von geringer Giftigkeit. Furfurol, der Aldehyd der Brenzschleimsäure wird im Organismus zu dieser oxydirt. Bei subkutaner Verabreichung wirkt es durch motorische Lähmung sehr giftig, indem es neben Narkose starke lokale Reizung verursacht, während es vom Magen namentlich in Verbindung mit Alkalien gegeben, gar keine Vergiftungssymptome hervorruft. Lokal bewirkt das Furfurol, wohl infolge der Gegenwart der Aldehydgruppe, totale Anaesthesie der Kornea und Konjunctiva und Verengerung der Pupillen. Nach Lepine erzeugten Injektionen von Furfurol sofort Beschleunigung des Herzschlages, Blutdruckerniedrigung, Beschleunigung später Verflachung der Athmung, leichte Krämpfe, Diarrhoe, Schläfrigkeit, Speichelfluss und schliesslich Tod. Für den Menschen wären etwa 10 Gramm Furfurol die tödtliche Dosis, bei direkter Einführung in die Blutbahn.

Protocatechualdehyd und Methylvanillin haben bei subkutaner Einführung vorübergehende Störung in Form von motorischer Reizbarkeit und Paralysen zur Folge. Methylvanillin hat auch eine gewisse hypnotische Wirkung, Vanillin und Isovanillin werden dagegen auch bei intravenöser Einführung gut vertragen.

Bei aromatischen Aldehyden verschwindet die specifische Aldehydwirkung durch Oxydation zur entsprechenden Karbonsäure rasch und

es tritt nur bei stark reizenden Körpern eine giftige Wirkung durch Veränderungen auf den Schleimhäuten auf.

---

9. Pharmakologische Wirkung der Ketone.

Den Ketonen kommen im allgemeinen jene Wirkungen zu, welche für die Gruppe der Alkohole eigenthümlich sind, Narkose und Herabsetzung des Blutdruckes. Die Wirkung der einzelnen Glieder der Ketonreihe ist nicht gleich und es scheint, als wenn die Stärke der Wirkung zunächst mit der Zunahme des Molekulargewichtes wachsen würde. Aber dieses ist nicht ausschliesslich massgebend, da beim Methylnonylketon nur eine gewisse Trägheit und geringere Reaktion gegen Reize eintreten, so dass die Differenz in der Wirkung verschiedener Ketone wohl hauptsächlich auf der Anwesenheit der verschiedenen Alkylgruppen im Molekül zu beziehen sind. Nach Albertoni und Bisenti haben Aceton und Acetessigsäure die unangenehmen Nebenwirkungen, dass sie das Nierenepithel schädigen und dadurch Albuminurie hervorrufen. Aceton wird nach Albertoni im Organismus sonst gut vertragen und ist weniger giftig als Aethylalkohol. Der Isopropylalkohol $CH_3CH(OH)CH_3$ verwandelt sich im Organismus zum Theil durch Oxydation in Aceton, zum Theil wird er unverändert ausgeschieden.

Die β-Acetylpropionsäure (Laevulinsäure) $CH_3.CO.CH_2.CH_2.COOH$ ist als Ketosäure sogar stark giftig, während die leicht in Aceton zerfallende Acetessigsäure relativ weniger giftig ist, nur, wie erwähnt, das Nierenepithel schädigt und in grösseren Dosen diabetisches Coma hervorruft.

Nach Albanese und Parabini haben alle der Ketongruppe angehörigen Körper eine ähnliche Wirkung. Die aliphatischen Ketone haben infolge der Alkylgruppen Schlaf machende Wirkung, ebenso die gemischten. Das Dimethylketon erzeugt einen Zustand von Trunkenheit und Erregung der Herzthätigkeit, späterhin Lähmung des Centralnervensystems. Das Diaethylketon zeigt sich deutlich als Schlafmittel, welches die Herzthätigkeit nicht beeinflusst. Dipropylketon ist ein leichtes Schlafmittel. Die CH_3-Gruppe bei den aliphatischen Ketonen scheint keinen, die C_2H_5-Gruppe günstigen Einfluss auf die hypnotische Wirkung zu haben. Das Benzophenon $C_6H_5.CO.C_6H_5$ wirkt hypnotisch, wenn auch schwächer, wie die aliphatischen Ketone. Die gemischten Ketone zeigen Wirkungen, welche sowohl der Ketongruppe,

als auch den aliphatischen Alkylen entsprechen, während die aromatische Gruppe an der Wirkung nicht mitbetheiligt ist. Methylphenylketon ruft Lähmungserscheinungen hervor. Aethylphenylketon und Propylphenylketon rufen Schlaf hervor. Aethylphenylketon ist der wirksamere Körper.

10. Bedeutung des Eintrittes von Säuregruppen.

Diejenigen Stoffe, welche im Organismus Paarungen eingehen, sind stets giftig, und es ist eine Hauptaufgabe des Organismus, solche Stoffe in die ganz oder wenigstens verhältnissmässig indifferenten Paarungen mit Glykokoll, Schwefelsäure oder Glycuronsäure zu überführen. Der Ersatz von Wasserstoff der Hydroxylgruppen durch Säuregruppen bewirkt, obwohl das Molekül eigentlich chemisch nicht tangirt wird, eine starke Veränderung in Bezug auf die physiologische Wirkung. Der Eintritt von sauren Gruppen schwächt die physiologische Wirkung bedeutend oder hebt sie ganz auf. Die Untersuchungen von Ehrlich haben gezeigt, dass basische Farbstoffe das Gehirn grau färben, überhaupt färben sie Nervensubstanz sehr gut, sie sind daher als Neurotrope zu betrachten. Die Farbsäuren hingegen färben Nervensubstanz nicht, und insbesondere die substituirten Sulfosäuren färben, die Gewebe keineswegs. Wir sehen vor Allem bei den aromatischen Alkoholen, welche ja starke Gifte sind, dass beim Ersatz der Hydroxylgruppen durch Schwefelsäure man zu ganz ungiftigen Körpern gelangt. Während das Phenol giftig ist, ist die Phenylschwefelsäure ganz ungiftig. Dasselbe ist auch für eine Reihe anderer Verbindungen bekannt. So ist nach Tappeiner das Phenyldimethylpyrazol giftig, während Phenyldimethylpyrazolsulfosäure bei Kaninchen, selbst bei intravenösen Injektionen von 5—6 g gar keine merkbare Wirkung zeigt. Es wird hier durch den Eintritt der Sulfosäuregruppe die Giftigkeit der Substanz wesentlich herabgesetzt. Dieselben Erscheinungen sind auch für das Morphin bekannt. Während das Morphin eine eminente hypnotische Wirkung hat, und diese hypnotische Wirkung schon in ganz kleinen Dosen ausübt, geht der Morphinschwefelsäure diese Wirkung gänzlich ab. Sie zeigt nur in erheblich grossen Dosen bei einer äusserst geringen Giftigkeit physiologische Effekte, welche an die Wirkungen der Codeingruppe erinnern. Bei den soeben besprochenen Körpern wird aber durch den Eintritt der Sulfosäure diejenige Gruppe, das Hydroxyl, welche den Gesammtkörper zur Wirkung gelangen lässt, verschlossen. Aber dieselbe Wirkung hat das Eintreten

der Sulfosäuregruppe auch bei solchen Körpern, deren wirksame Gruppe, durch das Eintreten der Schwefelsäure nicht tangirt wird. Die Nitroderivate haben bekanntlich eine starke Giftwirkung und zwar bedingt durch die Nitrogruppe. Tritt aber an ein Nitroderivat eine Karboxyl- oder eine Sulfogruppe, oder können beimPassiren durch den Organismus Karboxylgruppen entstehen, so kommt der Giftcharakter der Nitrogruppe wenig oder gar nicht zum Vorschein. Das schon in kleinen Mengen giftige Marciusgelb (Dinitronaphtol) wird durch die Ueberführung in die Sulfosäure (Naphtolgelb S) durchaus unschädlich, ein Beweis, dass die Entgiftung durch die Sulfosäure die Nitrowirkung vollständig aufheben kann. Auch andere Farbstoffe, bei denen Sulfosäuren im Molekül vorhanden, sind absolut unschädlich, auch bei Eingaben sehr grosser Dosen. Arloing und Cazeneuve untersuchten Roccellinroth und Roccellin B., die Nitrosalze der Roccellinsulfosäure und der α-Naphtylaminazo-β-naphtoldisulfosäure und fanden sie absolut unschädlich.

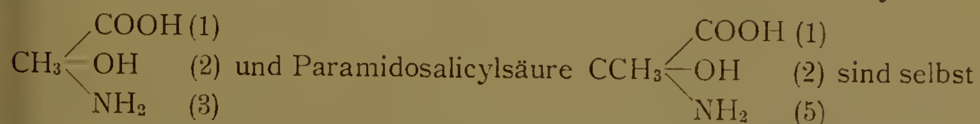
Es ist für den physiologischen Effekt gleichgiltig, ob die eintretende Gruppe SO_3H am Sauerstoff oder am Kohlenstoff gebunden ist, ob es sich um eine aromatische Sulfosäure oder eine Aetherschwefelsäure handelt. Sowohl die Phenylschwefelsäure $C_6H_5.O.SO_3H$ als auch die Phenolschwefelsäure $C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\\SO_3H\end{matrix}\right.$ sind ganz ungiftig. Nur die Eigenschaft der neuen Substanz als Säure zu funktioniren, bedingt deren Ungiftigkeit.

Ueber den Einfluss des Carboxyls auf die Fettreihe hat Fodera Untersuchungen angestellt, bei welchen er an Fröschen und Säugethieren mit Essigsäure, Malonsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Buttersäure, Brenztraubensäure, Valeriansäure und Adipinsäure experimentirte und zu folgenden Ergebnissen kam. Der Eintritt des Karboxyls in die Moleküle der Fettreihe erhöht deren Toxicität. Indem aber die Körper durch das Anwachsen der Karboxyle im Moleküle immer weniger leicht oxydirbar werden, so werden für die Säugethiere Substanzen, welche zwei Karboxyle enthalten, weniger aktiv, als die mit nur einem (die Oxalsäure würde hier eine Ausnahme bilden). Das Karboxyl an und für sich hat cerebral lähmende Wirkung. Die grössere Giftigkeit der Malonsäure bei intravenösen Injektionen bei Säugethieren im Vergleich zu Essigsäure ist auf die besondere chemische Konstitution der Malonsäure und ihre geringe Stabilität zurückzuführen, durch die es wahrscheinlich im Organismus zur Bildung von Kohlensäure kommt.

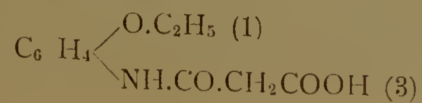
Von grossem therapeutischen Interesse, sowie von grossem Inter-

esse für die Synthese von Arzneimitteln ist der Eintritt von Karboxylgruppen in aromatische Verbindungen. Eine Anzahl aromatischer Verbindungen werden relativ ungiftig, wenn in ihre Moleküle die mit Sauerstoffen gesättigte und im Organismus nicht weiter oxydirbare Carboxylgruppe eingeführt wird. Das Benzol wird intern in Dosen von 2 bis 8 g pro die vertragen. Die entsprechende Karbonsäure, Benzoesäure ist viel weniger giftig. 12—16 g pro die werden ganz gut vertragen und vom Menschen als Hippursäure ausgeschieden. Ein Plus an eingeführter Benzoesäure wird als solche ausgeschieden. Das Naphtalin ist in grösseren Dosen giftig. Die Naphtalinkarbonsäure $C_{10}H_7COOH$ macht keine physiologischen Wirkungen oder Störungen und passirt den Organismus unverändert. Phenol kann man in Dosen von 1—2 g geben, bei welchen es aber schon giftig zu wirken anfängt. Wir kennen nun drei dem Phenol entsprechende Karbonsäuren. Die Meta- und Parabenzoesäure sind selbst in grossen Dosen unschädlich und therapeutisch unwirksam, hingegen wird die Salicylsäure (Orthoverbindung) welche die einzig wirksame ist, stark antiseptisch und antifebril wirkt, in Dosen von 4—6 g pro die noch sehr gut vertragen. Es wird also das Phenol durch Eintritt von Karboxyl in zwei Stellungen gänzlich unwirksam gemacht, in einer der Orthostellung, in einen wirksamen, aber weit weniger giftigen Körper verwandelt. Das Brenzcatechin ist das giftigste der drei Dioxybenzole; in Dosen von 2—3 g pro die kann man es als ein Antipyreticum von rauschartig vorübergehender Wirkung benützen. Die entsprechende Karbonsäure, die Protocatechusäure hat in Dosen von 4 g keine toxische oder therapeutische Wirkung. Das Pyrogallol wirkt bekanntlich stark giftig, hauptsächlich wegen seiner reduzirenden Eigenschaften. Die entsprechende Karbonsäure, die Gallussäure, ist nicht giftig und hat weder antipyretische noch antiseptische Eigenschaften. Menschen vertragen 4—6 g Gallussäure pro die gut. β-Naphthol wirkt bei Hunden in Dosen von 1—1½ g tödtlich. Die β-Naphtoesäure wirkt erst bei Hunden in Dosen von 4 g giftig, doch erholen sich die Thiere sehr bald vollständig. Auch die Orthooxychinolinkarbonsäure ist selbst in grösseren Dosen nicht giftig und wird unverändert im Harne ausgeschieden. Im allgemeinen sind die aromatischen Kohlenwasserstoffe und Phenole für den Thierkörper viel giftiger als die zugehörigen Karbonsäuren d. h. durch den Eintritt der Karboxylgruppe in die aromatischen Verbindungen wird ebenso wie durch den Eintritt einer Sulfogruppe die Giftigkeit herabgesetzt oder ganz vernichtet. Während Benzol, Naphtalin, Phenol, Naphtol in den Geweben hydroxylirt werden, Benzol zu Phenol, Naphtalin zu Naphtol, Phenol zu Brenzcatechin

und Hydrochinon, Naphtol zu Dioxynaphtolen, also die schon einfach hydroxylirten Körper zu zweifach hydroxylirten und sich dann erst diese Substanzen mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure im Organismus paaren, unterliegen im Gegensatze hierzu die aromatischen Karbonsäuren in den Geweben keiner Oxydation und werden entweder ganz unverändert ausgeschieden oder sie paaren sich mit Amidoessigsäure. Auch die Amine verlieren durch die Einführung des Karboxyls einen grossen Theil ihrer toxischen Wirkung. Das so heftig giftige Anilin wird durch Eintritt einer Karboxylgruppe fast ganz entgiftet. Die Metaamidobenzoesäure wird nach den Untersuchungen von Salkowski selbst in Dosen von 5 g des Natriumsalzes gut vertragen und macht nur wenig Uebelkeit. Schon das Eintreten von Hydroxylen in das Anilin vermag letzteres weniger giftig zu machen, so sind das Paramidophenol und Orthoamidophenol weniger giftig als das Anilin. Ganz ungiftig sind die entsprechenden Salicylsäuren, die Orthoamidosalicylsäure



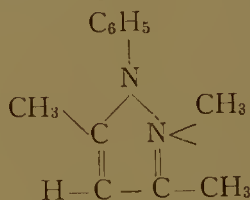
in Dosen von 10 g pro die beim Menschen ganz unschädlich. Diese Regel, dass der Eintritt der Karboxylgruppe entgiftend wirkt, gilt auch für die zusammengesetzten aromatischen Verbindungen. Orthooxykarbanil (Karbonylamidophenol) wird in Dosen von 2—3 g gut vertragen und erzeugt prompten Temperaturabfall. Die Verbindung selbst wird im Organismus weiter oxydirt und paart sich dann mit Schwefelsäure. Die entsprechende Karbonsäure aber ist selbst in Dosen von 5 g ungiftig und passirt den Organismus unverändert. Das Acetanilid (Antifebrin) ist weit weniger giftig als das Anilin selbst. Es erzeugt in Dosen von ¼—1 g prompten Temperaturabfall und ist ein sehr kräftiges Antipyreticum. Die Malonilsäure C_6H_5. NH. CO. CH_2—COOH kann man als ein Acetanilid auffassen, in welchem ein Wasserstoff des Methyls durch eine Karboxylgruppe ersetzt ist. Diese Malonilsäure, welche sich also vom Acetanilid nur durch die Gegenwart einer Karboxylgruppe unterscheidet, hat selbst in Dosen von 6 g beim Fiebernden gar keinen Effekt und wird unverändert ausgeschieden. Das Phenacetin (Acetylparaamidoaethoxyphenol) ist eines unserer bekanntesten antipyretischen Mittel, und wirkt in Dosen von ½—1 g prompt bei Fieber. Paraphenacetinkarbonsäure hingegen



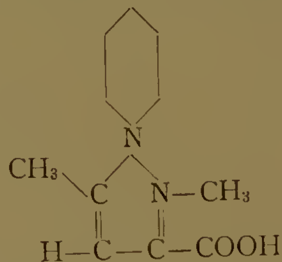
ist selbst in grösseren Dosen indifferent. Der Ersatz eines Wasserstoffes also in der Seitenkette durch eine Karboxylgruppe hebt die toxische und therapeutische Wirkung des Phenacetins vollkommen auf. Dies ist umso interessanter, da man durch Ersatz des gleichen Wasserstoffes durch Amid einen ausgesprochenen wirksamen Körper bekommt, das Phenokoll $C_6H_5\langle^{OC_2H_5}_{NH.CO.CH_2.NH_2}$.

Nach Marfori sind die Dioxybenzoesäuren und ihre Aldehyde für den menschlichen Organismus fast indifferent, sie sind nicht antiseptisch und fast gar nicht antipyretisch wirkend.

Tappeiner zeigte, dass das Jod oder Chlormethylat des Phenyldimethylpyrazols



starke Krämpfe, Lähmungserscheinungen und den Tod durch Athemstillstand hervorruft. Die Phenyldimethylpyrazolkarbonsäure hat qualitativ die gleiche aber quantitativ etwas schwächere Wirkung



Noch viel geringere centrale Wirkung besitzt die Phenylmethylkarbonsäure und ist erheblich weniger giftig als das ihm chemisch nahestehende Phenyldimethylpyrazolon. Wenn man auch das letzte Methyl durch die Karboxylgruppe ersetzt, so bekommt man die Phenylpyrazoldikarbonsäure ist, welche weniger giftig als die Phenyldimethylpyrazolkarbonsäure; es ändert sich aber auch der Wirkungscharakter, indem neben der Respirationslähmung auch die Herzlähmung in den Vordergrund tritt. Obgleich die Phenylmethylpyrazolkarbonsäure eine ähnliche Konstitution besitzt wie das Antipyrin, so hat sie wegen der Anwesenheit der Karboxylgruppe keine temperaturherabsetzende Wirkung.

Auch bei aliphatischen Nitrilen kommt es zu einer wesentlichen Entgiftung durch den Eintrit der Karboxylgruppe. Die Gruppe SO_3H scheint sich analog zu verhalten, so dass Fiquet annimmt, dass man

aus der Gruppe der Nitrile auf diese Weise dem Organismus zuträgliche Arzneimittel wird darstellen können.

Lazaro hat nun für diese Erscheinungen folgende Regel aufgestellt. Wenn man im Anilin einen Wasserstoff im Benzolkern durch eine zusammengesetzte Gruppe z. B. Sulfosäurerest in der Sulfanilsäure ersetzt, so geht die krampferregende Wirkung verloren, bleibt aber erhalten, wenn wie im Bromanilin nur ein einzelnes Element für den Wasserstoff eintritt.

Diese Regel von Lazaro ist in dieser Form unrichtig.

Die Wirkung des Anilins oder analoger Körper geht verloren, weil durch den Eintritt der Sulfonsäuregruppe der basische wirksame Körper in einen sauren daher unwirksamen verwandelt wird. Beim Bromanilin geschieht diese Umwandlung nicht, daher geht der ursprüngliche Charakter nicht verloren.

Anderseits kann der durch Einführung von Säuregruppen verloren gegangene physiologische Grundcharakter eines Körpers wieder auftreten, wenn man die Säuregruppe, welche die Reaktion mit dem Organismus verhindert, dadurch unwirksam macht, dass man sie verestert. (Beispiele: Cocain, Arecaidin.) So ist auch Tyrosin (p-Oxyphenylamidopropionsäure) kein Gift, während der salzsaure Aethyläther des Tyrosins nach Kohn für Kaninchen stark giftig ist.

Von besonderer Bedeutung für die Synthese der Arzneimittel ist die Anlagerung saurer Reste an wirksame basische Körper. Die beliebteste und verbreitetste Art ist die Acetylirung des Amidorestes. Durch diese Anlagerung der sauren Reste wird der basische Charakter der Substanz nicht aufgehoben, ebenso wenig ihre Wirkung. Es wird aber die Basicität abgeschwächt und die Wirkung verlangsamt, denn solche Körper treten in der Weise im Organismus in Wirkung, dass der saure Rest sich langsam abspaltet und dann die Base zur Wirkung gelangt. Kann der angelagerte saure Rest im Organismus nicht abgespalten oder aboxydirt werden, so kann dann auch die Base nicht zur Wirkung gelangen. Die Art der eingeführten Gruppe Acetyl-, Lactyl-, Salicyl- etc. -reste hängt von dem Wunsche des Synthetikers ab einen mehr oder minder leicht löslichen Körper zu erhalten. Die Lactylderivate gehören bei den meisten Basen zu den löslichsten, schwerer löslich sind die Acetylderivate, dann folgen die Benzoyl- und schliesslich die Salicylderivate, die letzteren sind häufig so schwer löslich und insbesondere so schwer im Organismus abspaltbar, dass die mit Salicylsäureresten substituirte Base überhaupt nicht mehr zur Wirkung gelangt. Z. B. Salicylphenetid.

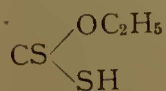
Von eigenthümlicher Bedeutung ist die Gegenwart des Benzoylrestes in basischen Körpern, insbesondere in Alkaloiden. Das Methylecgonin wirkt gar nicht anästhetisch. Das Benzoylmethylecgonin (Cocain) hingegen verdankt seine energische anästhetische Wirkung dem Eintreten des Benzoylrestes. Das Tropin sowie eine Reihe anderer Alkaloide erwiesen sich bei den Untersuchungen von Filehne als cocainartig wirkend, wenn man den Benzoylrest anlagerte. Ebenso konnten Cash und Dunstan zeigen, dass die grosse Giftigkeit des Aconitins mit der Gegenwart von Acetyl- und Benzoylgruppen im Molekül im innigsten Zusammenhange steht. Spaltet man diese ab, so erhält man einen wirkungslosen Körper. Schon die blosse Abspaltung des Acetylrestes im Aconitin macht eine auffällige Abnahme der Giftigkeit und vernichtet völlig die stimulirende Wirkung des Aconitins auf das Respirationscentrum und den Lungenvagus.

Eine ähnliche wenn auch viel schwächere Wirkung in dieser Richtung zeigen die Reste der Tropasäure und der Mandelsäure. Es besteht eine steigende Reihe in der Wirksamkeit von der Tropasäure durch die Mandelsäure zur Benzoesäure.

---

11. Bedeutung des Eintrittes von nicht oxydirtem Schwefel.

Wenn man gleichzeitig mit Cyaniden unterschwefligsaures Natron einem Thiere injicirt, so tritt eine Entgiftung der an und für sich giftigen Cyanide ein. Dieselbe entgiftende Rolle kann der bleischwärzende Schwefel des nativen Eiweisses spielen. Die entstehenden Rhodanverbindungen sind, wenn auch pharmakologisch nicht unwirksam, so doch im Vergleich zu der Giftigkeit der Cyanide als ungiftig zu bezeichnen. Die einfachste organische Schwefelverbindung der Schwefelkohlenstoff ist ein heftiges Gift. Das Kohlenoxysulfid COS verursacht schon in kleinen Mengen Erstickungstod. Nach den Untersuchungen von Lewin wird die Xanthogensäure gerade auf in Schwefelkohlenstoff und Alkohol gespalten. Es tritt nach Einführung von Xanthogensäure


$CS\langle^{OC_2H_5}_{SH}$ in geeigneter Dosis eine vollständige Anaesthesie des ganzen Körpers ein, wie sie bereits früher bei Vergiftungen von Schwefelkohlenstoff beim Menschen beobachtet wurde. Die xanthogensauren Alkalien sind vorzügliche Konservirungs- und Desinfektionsmittel.

Sie können in jeder Beziehung eine medikamentöse Verwendung des dazu gänzlich ungeeigneten Schwefelkohlenstoffes ersetzen.

Die Mercaptane zeichnen sich bekanntlich durch einen äusserst intensiven Geruch aus, der mit der Zunahme des Molekülargewichtes ansteigt. Die in der Stinkdrüse von Skunks (Mephithis mephitica) vorkommenden Mercaptane Butylmercaptan und Amylmercaptan gehören zu den intensivst riechenden Substanzen, die wir kennen. Schwefelaethyl $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}\!\!>\!S$ hingegen ist physiologisch ein ganz indifferenter Körper von schwachem Geruch. Aber die Giftigkeit der Mercaptane ist geringer als die des Schwefelwasserstoffes. Es scheinen die Alkylgruppen auf den Schwefelwasserstoff entgiftend zu wirken. Das Methylmercaptan wirkt ähnlich wie der Schwefelwasserstoff, vor allem auf die respiratorischen Centren. Die Thiere werden bald nach dem Einathmen unruhig und zeigen eine stark beschleunigte Respiration, hierauf Lähmung der Extremitäten und Krämpfe. Bei Injektionen der Kalkverbindung des Methylmercaptans zeigen sich ebenfalls Vergiftungserscheinungen.

Pharmakologische Untersuchungen über Thioverbindungen sind nicht sehr zahlreich. Nach den Untersuchungen von Tölkene macht Thiosinamin (Allylthioharnstoff) $NH_2-CS-NH(CH_2{=}CH-CH_2)$ Narkose, Tod durch Lungenoedem und Hydrothorax. Propylenpseudothioharnstoff macht starke Reflexsteigerung, Tetanus und Krämpfe. Bei innerlicher Verabreichung werden die Thiere apathisch und deren Reflex herabgesetzt. Der Propylenharnstoff hingegen macht eine bedeutende Steigerung der Reflexe. Alle drei Substanzen haben einen Einfluss auf die Respiration. Sie erregen zuerst das Central-Nervensystem, um es dann zu lähmen. Aber nur bei langsamer Resorption zeigt sich die erregende Wirkung des Thiosinamins.

Sulfoharnstoff $CS\!<\!\begin{matrix} NH_2 \\ NH_2 \end{matrix}$ macht lang gesteigerte Puls- und Athemfrequenz.

Der Sulfoharnstoff kommt nach französischen Autoren in kleineren Mengen im normalen Harn vor; er tödtet nach Binet bei subkutaner Injection Frösche zu 10 g, Meerschweinchen zu 4 g pro kg Thier. Er hebt zunächst central die willkürlichen Bewegungen, dann die Reflexe auf ohne Störungen der Sensibilität zu verursachen; das Herz wird allmählig gelähmt, bei Warmblütlern erfolgt der Tod ohne Konvulsionen, bei Fröschen kann die Wirkung mit tetanischen Erscheinungen beginnen. Das Blut zeigt skeptroskopisch keine Veränderungen.

Bei Untersuchung von Phenylsulfoharnstoff, Aethylschwefelharnstoff und Acetylschwefelharnstoff finden sich folgende Verhältnisse: Aethylschwefelharnstoff ist nahezu ganz unwirksam, die beiden anderen wirken wie Thiosinamin, der Phenylsulfoharnstoff indess anscheinend stärker.

Obwohl Thioharnstoff und Aethylthioharnstoff sich als unschädlich erwiesen haben, so waren im Gegentheil Phenyl-, Acetyl- und Allylthioharnstoff höchst giftig. Die zweifach substituirten Derivate waren wieder unschädlich, wenn die Alkyle gleich waren und giftig sobald zwei verschiedene Alkyle da waren.

Diphenylschwefelharnstoff ist unwirksam, auch die anderen Diphenylverbindungen sind ja, wie schon erwähnt, physiologisch unwirksam.

Dimethylsulfoharnstoff intravenös injicirt macht eine kurz dauernde leichte Narkose.

Allylphenylschwefelharnstoff intravenös injicirt macht krampfähnliche Bewegungen, Speicheln, Zittern, Flankenathmen des Versuchsthieres.

Methyläthylschwefelharnstoff bewirkt gesteigerte Athemfrequenz, Schwäche und Schlafsucht, in den nächsten Tagen Reflexsteigerung und Tetanus, Tod. Aethylensulfoharnstoff wirkt schwach narkotisch.

Verbindungen dieser Reihe mit symmetrischer Anordnung, wie Harnstoff, sind sehr schwach wirksam oder unwirksam. — Die übrigen, bei denen nur eine NH_2-Gruppe mit einem Radikal verbunden ist und die, welche doppelt alkylirt sind aber durch ungleiche Radikale, sind sehr energisch wirksam. Gleiche Wirkungen haben sie keineswegs. Die mit der Pseudoformel entfernen sich in ihrer Wirkung am meisten vom Harnstoff und Sulfoharnstoff. Näher den letzteren stehen die monalkylirten Verbindungen, während die dialkylirten mit verschiedenen Radikalen die Mitte zwischen beiden einnehmen.

Nicht eine bestimmte Gruppe, sondern die Art der Verknüpfung ist hier für die Wirkung massgebend.

Smith untersuchte Carbaminthiosäureäthylester (Thiurethan) und Thiokarbaminsäureäthylester (Xanthogenamid). Der letztere ist viel giftiger, der erstere machte nur eine kleine Appetitstörung. In diesen Kohlensäurederivaten bildet die Substitution von Schwefel für Sauerstoff eine Verbindung, welche viel giftiger ist, wenn der Schwefel die CS . OH-Stelle einnimmt, als wenn er den Sauerstoff in der Hydroxylgruppe CO . SH ersetzt.

Schwefelhaltige Säuren der Fettreihe, in denen der Schwefel mit ein oder zwei Sauerstoffatomen zusammenhängt, wirken nicht giftig.

Der organisch festgebundene Schwefel, wie beim Thiophen, im Ichthyol u. s. f. bewirkt neben seinen antiseptischen und antiparasitären Eigenschaften eine wesentliche Vermehrung der Resorption, eine Wirkung, welche an die Jodwirkung erinnert, pharmakologisch aber mit ihr keineswegs identisch ist.

Die cyclischen Verbindungen mit substituirtem S zeigen überdies auffällige schmerzstillende Eigenschaft, welche nur dem Eintritte von S in diese Gruppen zuzuschreiben ist.

Eine ähnliche entgiftende Wirkung wie sie der Schwefel auf das Cyan ausübt, indem er das noch aktive, aber weitaus weniger giftige Rhodan erzeugt, übt der Schwefel nach den Untersuchungen von Edinger und Treupel auf das Chinolin aus. Chinolin ist ein starkes Protoplasmagift. Erhitzt man Chinolin mit Schwefel, so erhält man Thiochinanthren $N\,C_9\,H_5\langle\substack{S\\S}\rangle H_5\,C_9\,N$. Dieses Thiochinanthren ist ungiftig und überhaupt wirkungslos.

Während, wie wir gesehen haben, der Eintritt von Schwefel auf eine Reihe von Verbindungen abschwächend oder entgiftend wirkt, können wir bei den Aldehyden das umgekehrte Verhalten beobachten. Die Thioaldehyde wirken energischer als die Aldehyde und insbesondere der Trithioaldehyd wirkt stärker und nachhaltender als der Paraldehyd. Der Paraldehyd wirkt nicht auf das Herz. Der Thioaldehyd wirkt hypnotisch und auf das Herz stark giftig.

---

12. Wirkung der Puringruppe.

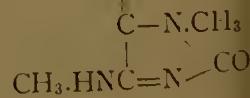
Ueber die Wirkung des Purins selbst ist bisher nichts bekannt.

Das Xanthin hat eine eigenthümliche Muskel erstarrende und Rückenmark lähmende Wirkung. Führt man in das Xanthin 2 Methylgruppen ein, so entsteht Theobromin, welches ebenfalls noch die Muskel erstarrende Einwirkung, Eigenschaft des Xanthins, hat, die dadurch hervorgerufen wird, dass sowohl dem Xanthin als auch dem Theobromin eine direkte Gerinnung veranlassende Wirkung auf die Muskelflüssigkeit zukommt. Nun bestehen aber zwischen dem Muskelprotoplasma und der Gangliensubstanz derselben Thierart bestimmte Beziehungen und je empfindlicher das Protoplasma desto empfindlicher ist die Gangliensubstanz gegen die Wirkung des betreffenden Körpers. Das Caffein mit drei Methylgruppen zeichnet sich durch Hervorrufung von Reflexübererregbarkeit und prompt eintretender Todtenstarre der Muskeln bei Fröschen aus. Die methylirten Xanthine, Caffein und Theobromin lassen

das Herz intakt. Xanthin erzeugt aber Zeichen von stellenweise auftretender Todtenstarre des Herzens. Durch die Einführung von Methylgruppen an die Stickstoffatome des Xanthinmoleküles wird die Muskel erstarrende und Rückenmark lähmende Wirkung des Xanthins mehr und mehr abgeschwächt. Führt man nun in das Caffein eine Hydroxylgruppe ein, so macht selbst das 5fache von der Caffeindosis, als Hydroxycaffein verabreicht, keine augenfälligen Erscheinungen; es ist die dem Caffein eigenthümliche Einwirkung durch die Einführung der Hydroxylgruppe anscheinend verloren gegangen. Durch die Einführung der Hydroxylgruppe ist nämlich das Caffeinmolekül, welches sich dem Organismus gegenüber recht resistent verhält, im Organismus zersetzlicher geworden, kann also leichter abgespalten und oxydirt werden. Anderseits kann auch der Angriffspunkt durch die Einführung der Hydroxylgruppe verschoben sein. Das Diaethoxyhydroxycaffein ist bei Fröschen völlig unwirksam, was ebenfalls auf die Gegenwart der Hydroxylgruppe in dem Körper zu beziehen ist. Wenn man nun die Hydroxylgruppe im Hydroxycaffein veräthert, so macht man durch den Verschluss der Hydroxylgruppe den Körper anscheinend für den Organismus resistenter. Sowohl das Aethoxycaffein als auch das Methoxycaffein bewirken zunächst gar keine Symptome, sondern eine Betäubung des Centralnervensystems, an die sich erst später eine der Caffeinstarre analoge Muskelerstarrung anschliesst. Das Herz bleibt das Ultimum moriens. Durch die Einführung der Aethoxylgruppe ist die Verwandtschaft der Substanz zum Centralnervensystem wesentlich grösser, zur Muskelsubstanz aber geringer geworden.

Auch beim Säugethier zeigt sich die gleiche narkotische Wirkung. Blutdruckversuche mit Aethoxy-, Methoxy- und Caffein selbst zeigten, dass die Wirkung der beiden erstgenannten auf Blutdruck und Herzschlag qualitativ der des Caffeins durchaus gleich ist. Beim Menschen erregen die Alkyloxycaffeine in $^1/_2$ g Dose Zunahme der arteriellen Spannung, subjektives Behaglichkeitsgefühl, grosse Neigung zum Nichtsthun und zur Ruhe, oft sehr lange und sehr ausgesprochen subjektiv wahrnehmbare, verstärkte Herzarbeit, am nächsten Tage Wohlbefinden; grössere Dosen Schwindel und heftigen Kopfschmerz, am nächsten Tage Abgeschlagenheit. Bei mittleren Dosen in der Nacht festerer Schlaf, nach grösseren unruhiger.

Spaltungsprodukte des Caffeins. Beim Caffecidin $CH_3.HNCH$



$C-N.CH_3$

$CH_3.HNC=N-CO$

ist pharmakologisch eine schwere Schwächung der physiologischen Wirksamkeit gegenüber dem Caffein zu erkennen, obschon die pharmakologische Zusammengehörigkeit der beiden Substanzen sich nicht verleugnet, erst grössere Gaben machen Muskelerstarrung und später centrale Paralyse, wie bei Caffein.

```
Caffursäure      COOH
             HO:C—N.CH3
                 >   >CO
          CH2.HNC=N
```

macht keine Störung, in grösseren Dosen eine vorübergehende und mässige Steigerung der Reflexerregbarkeit und eine gewisse Ungeschicklichkeit der Muskelaktion.

```
Hypocaffein COO.CH—N.CH3
             |   |    >CO
           CH2N—C=N
```

ist wirkungslos, in grösseren Gaben tritt eine geringe Betäubung ein, jedenfalls ist Hypocaffein ein sehr wenig wirksamer Körper und in Gaben, welche beim Caffein enorm giftig sind, nur ganz indifferent. Caffolin erscheint gänzlich wirkungslos

```
 HO . HC — NCH3
        |     >CO
CH3 . HN.C = N.
```

So nimmt also die Wirkung der Substanzen mit dem Abbau des Caffeinmoleculs überall ab, trotz des Bestehenbleibens jenes characteristischen Restes

```
    = C — NCH3
      |     >CO
= N — C = N      .
```

Der der Xanthincaffeingruppe verwandte Körper Guanin unterscheidet sich nur dadurch von Xanthin, dass er statt des einen Harnstoffrestes eine Guanidingruppe enthält, aber diese geringe Verschiedenheit bedingt sonderbarerweise eine principielle Verschiedenheit der Wirkung. Es ist völlig unwirksam.

Man hätte eine Aehnlichkeit der Wirkung von Xanthin und Harnsäure nach der alten Formel erwarten können. Die Harnsäure ist aber ganz unwirksam.

Sarkin bewirkt erst nach 6 Stunden Reflex-Empfindlichkeit und Reflex-Irradiation, spontane Krampfanfälle; allgemeiner Streckkrampf wie beim Caffeintetanus stellt sich ein. 50—100 mg wirken letal, die Todtenstarre tritt sehr bald und in sehr ausgesprochenem Maasse auf.

Den methylirten Xanthinderivaten kommt überdies eine therapeutische, sehr stark verwendete Eigenschaft zu, nämlich die, vorzüglich diuretisch zu wirken. Doch hat die Trimethylverbindung diese Eigenschaft im geringeren Grade als die Dimethylverbindung, das Theo-

bromin. Auch die diuretische Wirkung geht nach den Untersuchungen von Schröder den Xanthinderivaten verloren, wenn eine Hydroxylgruppe eingeführt wird, selbst wenn man diese dann noch veräthert. Aethoxycaffein zeigt erst diuretische Wirkung, führt aber auch in denselben Gaben Tod durch centrale Lähmung herbei. Auch das fast ungiftige Caffeinmethylhydroxyd (Methyl und Hydroxyl am N) hat keine diuretische Wirkung mehr, ebenso fehlt sie dem Caffeidin, welches unter Wasseraufnahme und Kohlensäureabspaltung aus dem Caffein entsteht. Der Eintritt von Chlor verringert die Caffeinwirkung, welche sich auf die tonischen Kontraktionen des Herzens erstreckt. Die Einfügung des Cyans in das Caffeinmolekül überbietet die physiologische Wirkung der drei Methylgruppen und das Cyancaffein wirkt giftiger als das Caffein selbst, während das Chlorcaffein weniger giftig wirkt. Andere Xanthin-Basen, welche keine medicinische Verwerthung finden, wurden von Krüger und Salomon auf ihre Wirkung geprüft. Das Heteroxanthin und das Paraxanthin zeigen in ihrer physiologischen Wirkung fast übereinstimmende Resultate, indem sie die Respiration lähmen, die Skelettmuskulatur träge und unbehilflich wird, und die Reflexe sinken. Doch ist das Paraxanthin 36 mal so wirksam als das Heteroxanthin.

---

13. Unterschiede in der Wirkung zwischen Ortho-, Meta- und Paraverbindungen.

Nach den Untersuchungen von Bokorny an Pflanzen und niederen Thieren bestehen Unterschiede in der Giftigkeit zwischen Ortho- und Paraverbindungen und zwar in dem Sinne, dass die Paraverbindungen meist die giftigeren sind. Doch ist diese Regel keineswegs von allgemeiner Gültigkeit. Paranitrophenol ist stärker giftig als Orthonitrophenol, ebenso ist Paranitrotoluol giftiger als Orthonitrotoluol. Dasselbe Verhältniss zeigt sich bei den Toluidinen. Auch ist das Parabromtoluol durch grosse Giftigkeit ausgezeichnet.

Viele Körper zeigen ein gegentheiliges Verhalten, die Orthoverbindung ist die giftigere. Orthonitrobenzaldehyd ist giftiger als die Paraverbindung. Beim Anisidin scheint die Paraverbindung weniger schädlich zu wirken als die Orthoverbindung. Auch beim Oxybenzaldehyd ist Ortho schädlicher als Para. Sehr hervorstechend ist der Unterschied bei den sehr giftigen Phenylendiaminchlorhydraten, wo die Orthoverbindung erheblich wirksamer ist.

Bei einer Reihe von Verbindungen konnte kein Unterschied wahrgenommen werden, so bei dem Dimethyltoluidin. Die Para- und Metaoxybenzoesäure sind beide unwirksam, während die Orthoverbindung (Salicylsäure) die bekannten energischen Wirkungen ausübt.

Zwischen Para- und Orthokresol ist kein Unterschied in der Wirkung zu sehen.

Die 3 isomeren Amidooxybenzoesäuren sind alle wenig giftig. In ihren antiseptischen Fähigkeiten ist die Orthoverbindung den beiden anderen überlegen. Bei den Dihydroxybenzolen ist die Orthoverbindung, das Brenzcatechin das giftigste. Ihm steht die Paraverbindung, das Hydrochinon, in Bezug auf die Giftigkeit am nächsten, während das Resorcin, die Metaverbindung sich als am wenigsten giftig herausstellte. Ebenso verhält es sich mit der antifermentativen Wirkung dieser Körper, sowie mit der antipyretischen, doch ist die Anwendung des Pyrocatechins als Antipyretikum streng zu vermeiden.

Die Untersuchungen von Gibbs und Haer zeigten als tödtliche Dosis vom Pyrocatechin 0.06 g pro kg, Hydrochinon 0.1 g pro kg, während Resorcin erst tödtlich wirkte, wenn 1 g pro kg angewendet wurde. Wie die Dioxybenzole, so zeigen auch die Trioxybenzole grosse Verschiedenheiten in der physiologischen Wirkung. Pyrogallol ist bei weitem giftiger als Phloroglucin. Während 0.05 g Pyrogallol pro kg schon schwere Erscheinungen machen, 0.1 g den Tod bewirken, bedarf es der 20 fachen Menge Phloroglucin pro kg, um letale Wirkungen auszuüben. Sowohl Phloroglucin als Pyrogallol hemmen den Puls, reizen den Vagus, verändern das Aussehen des Blutes. Beide tödten durch direkte oder indirekte Aufhebung der Athmung.

Die ausgedehnten Untersuchungen von Gibbs und Haer über die Wirkung isomerer Verbindungen auf den thierischen Organismen zeigten, dass die Nitrophenole der Giftigkeit nach in folgender Ordnung stehen: die Paraverbindung ist die giftigste, dann folgt die Metaverbindung und die Orthoverbindung ist die am wenigsten giftigste. Sie tödten alle durch Herzlähmung und haben keinen Einfluss auf die Körperwärme. Die Angriffspunkte und die Wirkungsweise sind also gleiche, trotz der Verschiedenheiten in der Stellung der Gruppen. Nur eine Differenz besteht; die Ortho- und Metaverbindung reizen den Vagus, während die Paraverbindung seine Thätigkeit schwächt. Ebenso zeigen die Nitroaniline eine Abnahme der Giftigkeit von der Para- über die Meta- zur Orthoverbindung. Sie zeigen Symptome der Anilinvergiftung überhaupt, nämlich Methämoglobinbildung im Blute und bei grossen Dosen starke Herzlähmung, ferner zeigen sie alle reizende Wirkung auf die

periphere Ausbreitung des Vagus. Bemerkenswerth ist, dass die Paraverbindung 10 mal so giftig ist als die Orthoverbindung. Die Amidobenzoesäuren und Nitrobenzoesäuren aller Stellungen sind gänzlich unschädlich und unwirksam für den thierischen Organismus. Aber die drei Kresole zeigen hinwiederum erhebliche Unterschiede in Bezug auf die Wirkung und die Giftigkeit. Orthokresol wirkt auf das Herz in kleinen Gaben lähmend ein. Schon in kleinen Gaben ist es ein Reizmittel für die Nervensubstanz des Hemmungsapparates, in grösseren ein kräftig wirkendes Gift für alle Gewebe. Auch das Parakresol wirkt als Herzgift und in zweiter Linie auf die Nerven. Hingegen ist das Metakresol kein so starkes Herzgift und beinflusst auch nicht den Hemmungsapparat, sondern wirkt mehr auf das vasomotorische System. Alle drei Kresole wirken lähmend auf das sensible und motorische System. Während die Ortho- und Paraverbindung, die Hemmungsvorgänge, wie erwähnt, anregen, hat die Metaverbindung keine solche Wirkung. Also Orthokresol scheint von beiden das stärkere Reizmittel für die Hemmung zu sein und ist das stärkste Herzmittel der Gruppe. Ihm zunächst steht in dieser Hinsicht das Parakresol, während das Metakresol auf das Herz verhältnissmässig schwach wirkt. Hingegen scheint das Metakresol die vasomotorischen Nerven stärker anzugreifen, als das Parakresol, wahrscheinlich aber nicht stärker als das Orthokresol. Als Reizmittel für die Hemmungsnerven und Herzgift bilden Ortho- und Parakresol eine Gruppe. Als Gifte für die vasomotorischen Nerven bilden Ortho- und Metakresol eine Gruppe.

Die drei isomeren Toluidine zeigen in ihrer physiologischen Wirkung sehr grosse Aehnlichkeiten. Alle wirken wie das Anilin zerstörend auf den rothen Blutfarbstoff und bilden Methämoglobin aus demselben. Sie lähmen das Rückenmark und wirken durch die Aufhebung der Athmung tödtlich. Bei der Einspritzung in die Jugularis beträgt die letale Dosis beim Orthotoluidin 0.208 g auf das kg beim Hunde, für Metatoluidin 0.125 g und 0.1 g für das Paratoluidin. Es steigt also die Giftigkeit vom Orthotoluidin über das Metatoluidin zum Paratoluidin. Bei der Acetylirung hingegen verhalten sich die drei Toluidine verschieden. Hier ist die Parastellung merkwürdiger Weise unwirksam, und wie es scheint, auch die Metastellung. Beide sind völlig ungiftig, und giftige Eigenschaften kommen nur dem Orthoacettoluid zu. Eine Temperatur herabsetzende Wirkung kommt nur dem Metacettoluid zu, die Para- und Orthoverbindungen sind ohne bemerkenswerthen Einfluss auf die Körperwärme. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Temperatur vermindernden Wirkung und der Art der chemischen Umsetzung lässt

sich nicht nachweisen. Denn existirte ein solcher, so müsste das Orthoacettoluid, dessen chemisches Verhalten im Thierkörper dem des Antifebrins vollkommen analog ist, dem letzten auch in Bezug auf den antipyretischen Effekt am nächsten stehen. (Jaffe und Hilbert.)

Erwähnenswerth ist noch der frappante Unterschied in der Geschmackswirkung zwischen Ortho- und Parabenzoesäuresulfinid. Ersterer Körper, das Saccharin, ist 500 mal so süss wie Zucker, während die entsprechende Paraverbindung geschmacklos ist.

---

14. Beziehungen zwischen Wirkung und Molekulargrösse, Isomerien und homologe Reihen.

Die Beziehungen zwischen Wirkung und Molekulargrösse der Substanzen sind noch recht spärlich bearbeitet. Am klarsten treten sie wohl bei den einfachen und polymeren Zuständen desselben Körpers auf. Der Acetaldehyd ruft nach den Untersuchungen von Coppola bei Fröschen zu 0.01 g, nach einem Stadium der Aufregung eine vollständige Anästhesie hervor, welche schnell vorübergeht, da der niedrig siedende Körper rasch durch die Lungen ausgeschieden wird. Paraldehyd ist wenig wirksam, 0.03 g verursachen eine leichte Narkose, auf die dreifache Dosis folgt eine lang andauernde Anästhesie. — Der in Wasser unlösliche Metaldehyd wird langsam resorbirt, er wirkt nicht lähmend, sondern erhöht die Reflexerregbarkeit in der Weise, dass er als eine wahrhaft tetanisirende Substanz anzusehen ist. Er ist aber giftiger. Auf die Herzthätigkeit agiren alle drei Körper wenig, am deutlichsten noch der Acetaldehyd.

Bei Vergleichung von Aethylcarbimid und Triäthylcarbimid zeigen sich die für Aldehyd und Paraldehyd gefundenen Verhältnisse. Es scheinen hier die Verschiedenheiten in der physiologischen Wirkung nicht so sehr mit der Molekulargrösse als mit den durch die Molekulargrösse bedingten Verschiedenheiten, wie dem veränderten Siedepunkte der verschiedenen Löslichkeit, sowie der Resorptionsfähigkeit zusammenzuhängen.

Die homologe Reihe der gesättigten Kohlenwasserstoffe oder Paraffine in der Fettreihe enthält Glieder von der allgemeinen Formel C_nH_{2n+2}. Werden diese Kohlenwasserstoffe eingeathmet, so erzeugen sie Anästhesie und Schlaf, in grosse Dosen Tod durch Asphyxie. Die Dauer des auf diese Weise hervorgebrachten Schlafes wächst mit der

Zunahme an Kohlenstoff, also mit dem Aufsteigen in der Reihe, mit der Molekulargrösse.

Die einwerthigen Alkohole, welche sich von diesen Kohlenwasserstoffen ableiten, wirken alle in gleicher Weise auf das Centralnervensystem, insbesondere auf das Gehirn; die Intensität der Wirkung hängt von der Anzahl der Kohlenstoffatome ab, sie wird umso grösser, je weiter man in der homologen Reihe aufsteigt, nur der Methylalkohol macht zum Theil eine Ausnahme.

Als Picaud die Giftigkeit der verschiedenen Alkohole für Fische untersuchte, fand er, dass, wenn man die toxische resp. letale Gabe des Aethylalkohols = 1 setzt, die des Methylalkohols zwei Drittel, des Propylalkohols 2, des Butyls 3 und des Amylalkohols 10 ist.

Hemmerter's Versuche am isolirten Säugethierherzen zeigten, dass die messbare Pumpleistung im Mittel beim Methylalkohol um 19, Aethylalkohol 17, Propylalkohol 79, Butylalkohol 161, Amylalkohol 323 cm in 30 Sekunden herabgesetzt wird. Auffallend ist die rasch ansteigende Wirkung, welche für den Propylalkohol 4 mal so hoch ist, als für den Methylalkohol, dann beim Butylalkohol um etwas mehr als das doppelte steigt, und für den Amylalkohol neuerdings doppelt so stark wird, was wohl mit dem höheren Molekülargewicht zusammenhängt. Die auffällig geringe Giftigkeit des Aethylalkohols bei diesen Versuchen wird durch die Angewöhnung an Aethylalkohol erklärt (?). Die Isomerie bedingt bei den Alkoholen Unterschiede. Der Isopropylalkohol ist giftiger als der normale Propylalkohol, der normale Butylalkohol $CH_3.CH_2.CH_2.CH_2.OH$ aber ist giftiger als Isobutylalkohol $\begin{matrix}CH_3\\CH_3\end{matrix}\!\!>CH.CH_2.OH$.

Nach Schapirov wirken primäre Alkohole verschieden von den tertiären. Die primären wirken reizend, die tertiären niederdrückend auf das Gehirn. Die primären Alkohole wirken nach den Untersuchungen von Mering weniger narkotisch als die sekundären und diese wieder weniger als die tertiären. Mit der Zahl der Kohlenstoffatome in der verzweigten Kette nimmt die narkotische Wirkung zu. Dasselbe sieht man bei den alkylierten Harnstoffderivaten. Die Harnstoffderivate mit primären Alkylen wirken nicht narkotisch, wohl aber solche mit tertiären. Die Wirkung steigt auch hier mit der Zahl der Kohlenstoffatome. Bei den Pinakonen, welche ebenfalls narkotische Wirkung haben, steigt mit der Zahl der Kohlenstoffatome im Molekül nach den Untersuchungen von Schneegans und Mering die narkotische Wirkung. Bei den mehrwertigen Alkoholen nimmt der Giftcharakter ab. So ist der

Propylalkohol noch ein starkes Gift, während das Glycerin nur mehr eine geringe Giftigkeit hat. Solche Unterschiede wie zwischen Isopropylalkohol $CH_3.CH.(OH).CH_3$ und Propylalkohol $CH_3.CH_2.CH_2.OH$ in Bezug auf die Verschiedenheit der Wirkung zweierlei isomerer Körper lassen sich nicht überall verfolgen. Die Isomerie der Struktur der Cyanderivate ändert die Natur der physiologischen Wirkung nicht ab. Hingegen konnten die Untersuchungen von Chabrie nachweisen, dass die giftige Wirkung der stereoisomeren Weinsäuren von einander verschieden sind. Bei intraperitonealen Injektionen derselben zeigt sich das Verhältniss folgendermassen: Links-Weinsäure war die giftigste, die Rechts-Weinsäure war ungefähr die Hälfte so giftig, die Traubensäure zeigte nur mehr $^1/_4$ der Giftigkeit der Links-Weinsäure. Die inaktive nicht spaltbare Weinsäure hingegen war noch etwas weniger giftig als die Traubensäure.

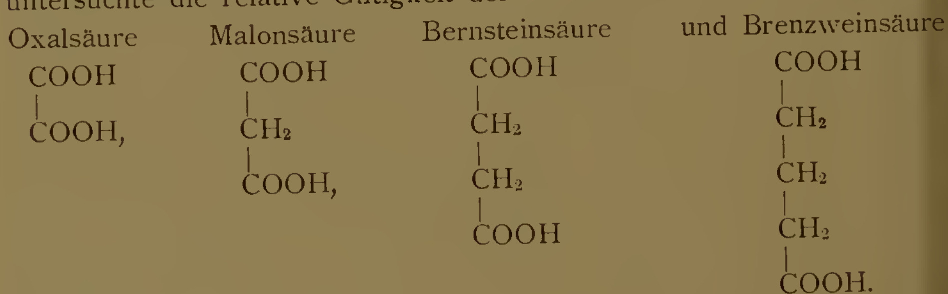
Fumarsäure und Maleïnsäure ($HOOC-CH=CH-COOH$) sind zwei stereoisomere Säuren, welche beim Erhitzen von Aepfelsäure in Wasser entstehen. Fodera zeigte, dass die Maleinsäure für höhere Thiere giftig, während die Fumarsäure ungiftig ist.

Während Säuren mit einer Karboxylgruppe aliphatischer Natur nur selten Vergiftungserscheinungen hervorzurufen in der Lage sind,*) war es sehr auffällig, dass sowohl die Oxalsäure als auch ihre neutralen Salze intensive Giftwirkungen an Pflanzen und Thieren hervorrufen. Oscar Loew erklärt die Giftwirkung der Oxalate aus seinen Beobachtungen am Zellkern, welche zeigten, dass an der Organisation des Zellkernes der Pflanzen mit Ausnahme der niederen Pilze Calciumverbindungen betheiligt sind. Durch das Eintreten der Oxalsäure in den Zellkern wird unlöslicher oxalsaurer Kalk gebildet, und so eine grosse Schädigung des Zellkernes hervorgerufen. Ob dieser Schluss auch für die Thiere Berechtigung hat, wurde bis nun nicht weiter geprüft. Hingegen zeigte Koch, dass die Oxalsäure eine giftige Elementarwirkung auf die Gewebe des Muskels und der Nerven habe und auf das Centralnervensystem primär lähmend wirke. Wie die Kalisalze, so ist auch die Oxalsäure ein entschiedenes Herzgift. Sogar die Dämpfe

* Die Ameisensäure macht eine Ausnahme. Ebenso wirkt die Buttersäure toxisch, macht Schlaf, selbst Tod. Die inaktive β-Oxybuttersäure wird, ohne welche Erscheinungen zu machen, verbrannt; die aktive β-Oxybuttersäure hingegen macht die Symptome der Säureintoxikation, und das Natronsalz ruft einen dem diabetischen Coma vergleichbaren Zustand hervor.

des Oxaläthyläthers sind für Frösche absolut tödtlich, aber für Säugethiere trifft dies nicht zu. Der Oxalsäureäthyläther macht bei diesen keine Oxalsäurewirkung, sondern wirkt wie Aether und Chloroform narkotisch. Kröhl will die Wirkung der Oxalsäure bei Thieren anders erklären. Er zog in den Bereich seiner Untersuchungen die Natriumsalze der Oxalsäure und Malonsäure, das Ammoniumoxalat und Oxamid. Alle diese Substanzen verursachten Glykosurie, welche er durch die Herabsetzung der Blutalkalescenz erklärt. Die Herabsetzung der Blutalkalescenz beruht in der Hemmung der normalen Oxydationsvorgänge für welche er die Gruppe —CO—CO— verantwortlich macht. Da Kohlenoxyd echte Glykosurie hervorruft, so würde hier eine Analogie vorliegen. Die CO Gruppe oder zwei CO Gruppen, die aneinander geheftet sind, könnten wie die CN Gruppe eine Hemmung der normalen Oxydationsvorgänge und dadurch schwere Vergiftung hervorrufen. Die Giftigkeit der Säuren mit zwei Karboxylgruppen nimmt aber rasch ab, wenn zwischen die beiden Karboxyle Methylengruppen eingeschaltet werden. Heymann untersuchte die relative Giftigkeit der

Oxalsäure Malonsäure Bernsteinsäure und Brenzweinsäure



Durch die Einschaltung der Methylengruppen nimmt die Acidität von der Oxalsäure gegen die Brenzweinsäure zu ab. Die Giftigkeit ist nach Heymann nicht umgekehrt proportional dem Molekulargewicht, sondern nimmt viel schneller ab, und zwar in einem Verhältniss zu dem Abstieg der Acidität dieser homologen Säuren. Während das oxalsaure Natrium giftig ist, nimmt die Giftigkeit der zwei homologen Säuren sehr stark ab, so dass diesen Substanzen kaum mehr der Name von Giften zukommt.

In dieser Reihe bestehen weitaus ersichtlichere Beziehungen zwischen der Grösse des Molekulargewichtes als bei den Aldehyden. Aehnliche Verhältnisse lassen sich an den aliphatischen und gemischten Ketonen beobachten, wie im Kapitel Ketone näher nachzulesen ist.

Die Pyridinbasen zeigen ebenfalls beim Aufsteigen in der Reihe Steigerung der Intensität der Wirkung. Pyridin C_5H_5N wirkt am schwächsten, die Picoline C_6H_7N stärker, die Lutidine C_7H_9N übertreffen sie an Wirksamkeit, während die Collidine $C_8H_{11}N$ etwa sechsmal,

Parvolin $C_9H_{13}N$ achtmal so stark als Pyridin wirken. Sie machen alle einen rauschähnlichen Zustand mit Athem- und Pulsbeschleunigung, dann Sopor, Herabsetzung des Herzschlags und der Athmung.

Die Kondensation ringförmig gebundener Körper hat verschiedene Effekte. So ist Diphenyl $H_5C_6.C_6H_5$, in dem zwei Benzolkerne direkt verbunden sind, weniger giftig wie Phenol, ebenso verhalten sich die Derivate dieser beiden Grundsubstanzen. Naphtalin, welches aus zwei Benzolkernen besteht, die zwei benachbarte Kohlenstoffatome gemeinsam haben ist weniger giftig wie Benzol, ebenso ist Naphtol weniger giftig als Phenol.

Chinolin besteht aus einem Benzolkern und einem Pyridinkern und ist nach Analogie des Naphtalin gebaut. Diese Verbindung ist nun aber weit giftiger als die an und für sich wenig wirksamen Komponenten. Auch die durch Verdoppelung gebildeten Basen Dipyridin, Parapicolin $(CH_6N_7)_2$ etc. sind, wie Kendrick und Dewar gezeigt haben, giftiger als die entsprechenden einfachen cyklischen Basen und von ganz differenter Wirkung. Es waltet also ein Unterschied zwischen dem Verhältniss der Benzolderivate mit direkt verbundenen oder kondensirten Benzolkernen zum Benzol einerseits, und den heterocyklischen Verbindungen und ihren Komponenten andererseits.

---

15. Bedeutung der doppelten Bindung.

Während die Alkohole im allgemeinen keine besondere Giftigkeit zeigen, konnte der Fabriksarzt Dr. Miessner bei Arbeitern, die Allylalkohol aus Glycerin und Oxalsäure darstellten, sehr schwere Vergiftungserscheinungen beobachten. Er fand starke Sekretion aus den Augen und Nase, Druckschmerz des Kopfes und der Augen, tagelang anhaltende Weitsichtigkeit. Während der isomere Propylalkohol $CH_3.CH_2.CH_2.OH$ ungiftig ist und nur einen Rauschzustand macht, erzeugt der Allylalkohol $CH_2=CH-CH_2.OH$ Beschleunigung der Athmung, Lähmungen und Tod durch Respirationsstillstand. Er erzeugt keinen Rausch, sondern wirkt nur depressiv. Dem Allylalkohol geht jede narkotische Wirkung der Alkohole ab. Diese narkotische Wirkung besitzen alle Alkohole der gesättigten Reihe. Diese eigenthümliche stark giftige Wirkung des Allylalkohols ist seinem Charakter als ungesättigter Verbindung, seiner doppelten Bindung der Kohlenstoffatome zuzuschreiben.

Charakteristisch für die Wirkung des Allylalkohols ist die heftige Schleimhautreizung, die starke Gefässerweiterung und die dadurch verursachte starke Blutdrucksenkung. Damit ist auch ein beträchtlicher Eiweissverlust verbunden. Der Allylalkohol ist fünfzigmal so giftig als der Propylalkohol. Dass die hohe Giftigkeit dieser Verbindung thatsächlich mit der doppelten Bindung zusammenhängt, zeigt eine Reihe von analogen Verhältnissen bei anderen Körpern mit doppelter Bindung der Kohlenstoffatome.

Es lässt sich daher der Satz formuliren: Körper mit doppelter Bindung sind giftiger als die entsprechenden gesättigten Substanzen. (Löw). —

So ist das Dijodacetyliden $CJ \vdots CJ$ äusserst energisch giftig, und zwar so giftig, dass die Wirkung die der meisten Gifte übertrifft.

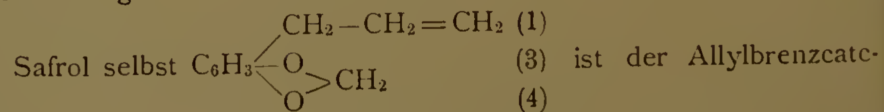
Der ungesättigte Charakter der Verbindung und die dreifache Bindung bedingt die Giftigkeit des Dijodacetylidens.

Das Isoallylamin, welches ebenfalls eine doppelte Bindung in der Allylgruppe besitzt, ist sehr stark giftig. Nach Gabriel und Hirsch ist die toxische Dosis pro Kilo Körpergewicht bei Ziegen 0,01 g. Die Wirkung des Giftes erstreckt sich eigenthümlicher Weise auf eine ganz bestimmte Stelle, nämlich auf den sogenannten Papillarantheil der Niere.

Die gleiche intensiv toxische Wirkung hat nach den Beobachtungen von Paul Ehrlich das Vinylamin beim Warmblütler. Die toxische Wirkung beruht auch hier auf der Gruppe $C:CH.NH_2$, einer Gruppe, die nach Tsukamoto wahrscheinlich durch direktes chemisches Eingreifen in den Eiweissstoff des lebenden Protoplasmas wirkt.

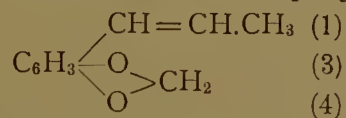
Schön lässt sich die giftige Wirkung der doppelten Bindung an den Körpern der Safrolgruppe erweisen.

Die Körper der Safrolgruppe haben alle eine Seitenkette mit doppelter Bindung.



Safrol selbst $C_6H_3 \begin{cases} CH_2-CH_2=CH_2 & (1) \\ O \\ O \end{cases} > CH_2 \quad (3)\ (4)$ ist der Allylbrenzcatechinmethylenäther. Es ist bei weitem giftiger als alle bis nun untersuchten ätherischen Oele, es bewirkt eine Herabsetzung des Blutdruckes durch Lähmung der vasomotorischen Centren. Safrol bewirkt gerade so wie der gelbe Phosphor in einer Reihe von Organen die hochgradigste fettige Entartung, vorwiegend in der Leber und den Nieren, es entsteht ein ausgesprochener Icterus. Daher ist das Safrol eine für den Menschen stark giftige Substanz.

Das Isosafrol ist der Methylenäther des Propenylbrenzcatechins. Statt der Allylgruppe steht die isomere Propenylgruppe.

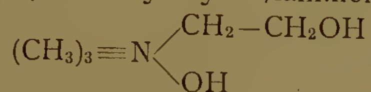


Das Isosafrol ist in gleicher Dosis weniger giftig. Bei der Safrolvergiftung fehlen alle Erscheinungen von Seiten des Centralnervensystems vollkommen. Eine sehr bald auftretende und rasch zunehmende Schwäche und Hinfälligkeit sind das einzige Symptom. Diese fehlt fast ganz bei der Isosafrolwirkung; vielmehr treten hier deutlich nervöse Erscheinungen auf, Taumeln sogar Krämpfe. Pathologische Befunde geben uns eine deutliche Aufklärung über diesen Unterschied der Vergiftungsbilder an Versuchsthieren. Beim Safrol eine starke deletäre Einwirkung auf den Stoffwechsel, die sich in hochgradiger Verfettung, wie bei der Phosphorvergiftung, charakterisiert; beim Isosafrol das völlige Fehlen jeder Degeneration und nur die Veränderungen, die durch längeren Nahrungsmangel hervorgerufen wurden. Da die Allylverbindungen einen höheren Wärmewert besitzen, als die Propenylverbindungen, so sind sie auch die labileren und gehen mit dem Protoplasma heftige Reaktionen ein, während das stabilere Propenylderivat es unbeeinflusst lässt.

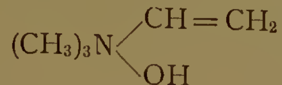
Auch das Anethol $CH_3.O.C_6H_4.CH = CH.CH_3$ bringt wegen seiner doppelten Bindung in Dosen von zwei Gramm beim Menschen Kopfschmerzen und leichten Rausch hervor.

Denselben Einfluss der doppelten Bindung sehen wir bei Vergleichung des ungiftigen Cholins mit dem stark giftigen Neurin.

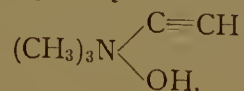
Cholin (Trimethyloxyäthylammonium)



Neurin (Trimethylvinylammoniumhydrat)



Wird dem Neurin noch Wasserstoff entzogen, so erhält man Acetenyltrimethylammoniumhydroxyd



welches noch viel giftiger ist als Neurin. Intravenös injicirt bewirkt es bei Warmblütlern Stillstand der Herzthätigkeit und Respiration, wie Schmidt gezeigt hat.

Eine Ausnahme macht nur das von Hans Meyer untersuchte Allyltrimethylammoniumhydroxyd $(CH_3)_3N-CH_2-CH=CH_2$, das Homo-

OH

loge des Neurins, welches aber nur schwach giftig ist.

Allylsenföl $CH_2=CH-CH_2-NCS$, Acrolein $CH=CH-COH$, Crotonaldehyd $CH_3-CH=CH-COH$ sind aber wieder giftiger als die entsprechenden gesättigten Verbindungen. Acrolein wirkt sogar auf kleine Thiere narkotisch.

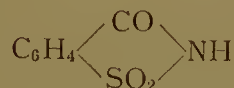
---

16. Beziehungen zwischen Geschmack und Konstitution.

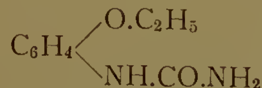
Die Empfindungen von süss und bitter spielen insbesondere bei Arzneimitteln eine sehr grosse Rolle, da ja der Geschmack derselben von grossem Einfluss darauf ist, ob die Arzneimitteln gerne genommen werden oder nicht. Die Jahrhunderte lang übliche Methode war, den Geschmack der Arzneimittel durch Korrigentien zu decken. Doch hat die moderne synthetische Chemie auch auf diesem Gebiete wenigstens zum Theil Wandel geschaffen, und die unangenehmen Eigenschaften einzelner Körper in Bezug auf den Geschmack durch Anlagerung bestimmter Gruppen, ohne dass der therapeutische Effekt der Grundsubstanz geschmälert worden wäre, zu unterdrücken versucht. Allgemeine Regeln über die Beziehungen zwischen der Konstitution und dem Geschmack lassen sich kaum geben. Wir wissen aber, dass bei den aliphatischen Alkoholen mit der Zunahme der Hydroxylgruppen der süsse Geschmack ansteigt. So ist das Glycerin, wie wir wissen, mit drei Hydroxylgruppen schon ein recht süsser Körper. Doch verschwindet der süsse Geschmack völlig, wenn man die drei Hydroxyle verschliesst (Nitroglycerin, Triacetin). Die Zucker sind alle mehr oder weniger süss. Doch sind die ihnen entsprechenden Alkohole z. B. Mannit weniger süss wie etwa der Traubenzucker, so dass auch die Aldehydgruppe an dem süssen Geschmack betheiligt zu sein scheint. Andererseits ist die Biose Rohrzucker intensiv süsser als Dextrose bezw. Laevulose, ohne dass eine freie Aldehydgruppe vorhanden wäre. Hingegen sind die reducirenden Biosen, Maltose und Milchzucker weniger süss als der Rohrzucker. Für die Betheiligung der Aldehydgruppe an dem süssen Geschmacke der Zucker spricht insbesondere der intensiv bittere Geschmack der Glykoside. Geht der Aldehyd eine Reaktion mit einem aliphatischen oder aromatischen Alkohol ein, ohne dass die Hydroxyl-

gruppen an dieser Reaktion betheiligt wären, und kommt es zur Bildung eines Glykosids, so geht der süsse Geschmack des Zuckers, ebenso wie der mehr oder minder neutrale Geschmack des betreffenden Alkohols verloren und wir erhalten sehr intensiv bitter schmeckende Körper. Wenn wir in einem Zucker die Hydroxylgruppen durch Acetyl- oder Benzoylgruppen verschliessen, so erhalten wir neutrale oder bitter schmeckende Körper. Es mag sein, dass daran auch der Umstand mit schuld ist, dass die Aldehydgruppe bei den Acetyl- und Benzoylzuckern keineswegs mehr reaktionsfähig ist und keinen Aldehydcharakter mehr zeigt. Der von E. Fischer dargestellte Glucoseaceton schmeckt ebenfalls bitter. Anderseits schmeckt Mannit süss, ohne ein Aldehyd oder Keton zu tragen. Für den süssen Geschmack der Amidoessigsäure giebt es keine Erklärung und auch keine Analogie. Die höheren Amidofettsäuren besitzen diesen Geschmack nicht mehr.

Auch für die intensiv süssen Eigenschaften des Saccharins



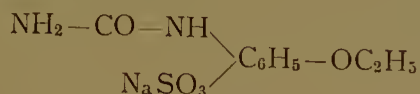
und Dulcins fehlen uns theoretische Erklärungen. Jedenfalls ist es von Interesse beim Saccharin zu sehen, dass nur die Orthoverbindung süss ist, die Paraverbindung keinen süssen Geschmack zeigt. Dulcin



(p-Phenetolcarbamid) ist intensiv süss; der süsse Geschmack ist an das Vorhandensein der Aethylgruppe gebunden. Wird die Aethylgruppe in diesem Körper durch die Methylgruppe substitutirt, so verschwindet vollkommen der süsse Geschmack.

Er verschwindet auch durch Einführung der Sulfogruppe.

Das sucrolsulfosaure Natron



schmeckt nicht mehr süss.

Bei einzelnen Alkaloiden, die sich durch ihren intensiv bitteren Geschmack auszeichnen, kann man seltsame Analogieen zwischen ihrem Geschmack und ihrer Konstitution und Wirkung sehen. Das Cinchonin ist nur wenig bitter, aber auch wenig wirksam. Durch Einfügung der Methoxylgruppe entsteht das sehr bittere aber auch sehr wirksame Chinin. Ersetzt man nun in der Methoxylgruppe die Alkylgruppe durch andere Alkylreste, so erhält man noch immer sehr bittere und sehr

wirksame Substanzen. Auch der Ersatz der Hydroxylgruppen des Chinins durch saure Reste bewirkt nur, dass der bittere Geschmack erhöht wird. Während wir hier beim Chinin den bitteren Geschmack erst entstehen sehen durch den Eintritt der Methoxylgruppe, wird der weit intensiv bittere Geschmack des Strychnins durch das Eintreten von 2 Methoxylgruppen stark herabgesetzt, ebenso die Wirksamkeit.

Die Bemühungen, den Geschmack der Substanzen zu korrigiren, werden meist in der Weise ausgeführt, dass man die reaktionsfähigen Gruppen durch Anlagerung von Resten verschliesst. Wir haben aber schon bei einigen Körpern gesehen, dass dieses Verschliessen der reaktionsfähigen Gruppen auch den gegenteiligen Erfolg haben kann, dass man eine süsse Substanz in eine bittere verwandelt. Eine andere Art der Geschmackskorrektur, welche auch vielfach darauf gerichtet ist, ätzende Nebenwirkungen der Substanzen zu beseitigen, ist das Unlöslichmachen der Substanzen, welche dann erst meist im Darmkanal aufgespalten werden und dort zur Wirkung gelangen. So wird das Chinin in das unlösliche Chinintannat übergeführt und dieses überdies noch im Wasser zusammengeschmolzen und auf diese Weise entbittert. Hierbei ist zu bemerken, dass eine Reihe von sogenannten süssen Chininpräparaten, die der amerikanische Markt liefert, keineswegs Chinin, sondern Cinchonin enthält, welches ja an und für sich den intensiv bitteren Geschmack nicht besitzt, dem aber die Wirksamkeit des Chinins mangelt. Den unangenehmen herben Geschmack des bei Darmkatarrh so gut wirkenden Tannins, sowie den ebenso unangenehmen Geschmack des Ichthyols kann man unterdrücken, wenn man Tannin und Ichthyol in eine unlösliche Verbindung mit Eiweiss, Casein oder Leim überführt und diese statt der ursprünglichen Substanz verwendet. Diese geschmacklosen und unlöslichen Eiweissverbindungen werden im Darmkanal aufgespalten und dort die wirksamen Komponenten entwickelt. In diese Kategorie gehört auch das von Nencki in die Arzneimittelsynthese eingeführte Salolprincip. Es werden hierbei wirksame aromatische Säuren mit wirksamen Alkoholen und Phenolen esterartig gebunden, und diese unlöslichen Verbindungen spalten sich zum Teil durch das verseifende Enzym der Bauchspeicheldrüse, zum Teil durch die Bakterienwirkung im Dünndarm in ihre wirksamen Komponenten. Bei dieser Art von Synthese spielt nicht nur der Geschmack, sondern auch hauptsächlich die ätzende Wirkung und die Giftigkeit der betreffenden Arzneimittel eine grosse Rolle. Die Kenntnis, diese schädlichen Nebenwirkungen und den schlechten Geschmack durch Veresterung zu vermeiden, verdanken wir Nencki.

In neuerer Zeit haben insbesondere die Synthesen mit Phosgengas und Aethylkohlensäurechlorid für diese Art von Körpern grosse Bedeutung erlangt. Es gelingt auf diese Weise die ätzende Wirkung des Kreosots und des Guajakols zu unterdrücken, es gelingt den bitteren Geschmack des Chinins zu mässigen, sowie den scharfen Geschmack mancher Substanzen wie Menthol zu koupieren.

Wilhelm Sternberg hat sich mit der Frage nach dem Zusammenhange zwischen dem chemischen Baue und Geschmacke der süss und bitter schmeckenden Substanzen beschäftigt, und behauptet, dass den Elementen als solchen gar kein Geschmack zukommt. Die Kohlenwasserstoffe, gleichgiltig, ob mit offener oder geschlossener Kette, entbehren ebenfalls des Geschmackes. Hingegen werden sie schmeckend, wenn in dem Molekal Sauerstoff oder Stickstoff oder auch beide eintreten. Ja eine Sauerstoffstickstoffverbindung für sich, das Lustgas N_2O nämlich, schmeckt süss.

Die Gruppen OH und NH_2 sind die einzigen geschmackerzeugenden oder wie sie Sternberg nennt sapiphoren.

Diese beiden Gruppen müssen nun mit den entgegengesetzten kombinirt sein, die negative OH-Gruppe mit der positiven Alkyl-Gruppe, die positive NH_2-Gruppe mit der negativen Karboxyl-Gruppe. Dieses ist die grundsätzliche Verschiedenheit zwischen dem Verhalten der schmeckenden und färbenden Verbindungen. Die färbenden Körper verlieren sofort ihre färbenden Eigenschaften, wenn man dem Amid seine Basicität, dem Hydroxyl seine sauren Eigenschaften nimmt, worauf Witt hingewiesen.

Der einmalige Eintritt der OH-Gruppe bringt den Körpern Geruch, den zweimaligen Geschmack, und zwar süssen, wenn die übrigen Alkyle der primären Alkohole oder der Aldehyde oder Ketone Sauerstoff aufnehmen. Aber die Gegenwart eines Karboxyls macht unter allen Umständen sauren Geschmack, wenn auch in der restlichen Kette noch so viele OH-Gruppen vorhanden sind.

Mit der Länge der hydroxylhaltigen Kette steigt der süsse Geschmack, welcher seinen Höhepunkt in den Aldosen und Ketosen findet. Aber diese Steigerung ist nicht ganz regelmässig. Octite, Nonite, Gluconose und Mannonose schmecken nicht mehr so süss.

Die stereogeometrische Konfiguration des Zuckers ändert an dem Geschmacke nichts.

Auch sonst scheint der Geschmack von der stereochemischen Konfiguration ganz unabhängig zu sein. Asparagin dürfte eine merk-

würdige Ausnahme bilden, da das rechtsdrehende Asparagin süss schmeckt, während das linksdrehende geschmacklos ist.

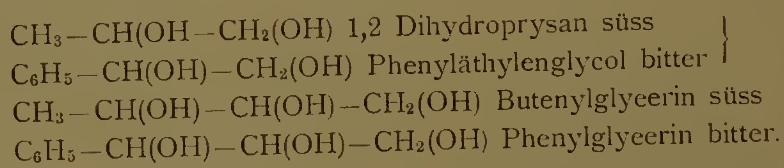
Sternberg meint, dass zum Zustandekommen des süssen angenehmen Geschmackes ein gewisses harmonisches Verhältniss der negativen Hydroxyl- und der positiven Alkylgruppen nothwendig ist. Jeder Alkylgruppe muss eine Hydroxylgruppe gegenüberstehen. Daher schmecken Glycerin und Inosit süss. Ein einziges Mal kann die Alkylgruppe der Hydroxylgruppe gegenüber vermehrt sein, sodass das Molekül ein Sauerstoffatom weniger als Kohlenstoffatôme enthält, ohne dass der süsse Geschmack schwindet. Daher schmecken die Disaccharide süss, aber alle Tri- und alle anderen Polysaccharide sind geschmacklos.

Dies ist auch der Grund, warum die Methylglykoside, das Glykolglykosid und der Methylinosit süss schmecken.

Die Harmonie des Aufbaues erträgt wohl leichte Erschütterungen, meint Sternberg, aber stärkere Erschütterungen bringen den Verlust des süssen Geschmackes mit sich. Aethylglykose schmeckt daher schon schwach süss. Methylrhamnose aber schon bitter. Aethylrhamnosid schon stark und anhaltend bitter.

Bei den Bitterstoffen fällt es auf, dass sie sehr wenig Sauerstoff im Molekül haben.

Wenn man in den Zuckern das positive Alkylradikal bei der Glykosidbildung durch den negativen Phenolrest ersetzt, se erhält man intensiv bitter schmeckende Körper. Daher ist Methylglykosid süss, Phenylglykosid bitter.



$CH_3-CH(OH-CH_2(OH)$ 1,2 Dihydroprysan süss
$C_6H_5-CH(OH)-CH_2(OH)$ Phenyläthylenglycol bitter
$CH_3-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ Butenylglyeerin süss
$C_6H_5-CH(OH)-CH(OH)-CH_2(OH)$ Phenylglyeerin bitter.

Die natürlichen Glykoside sind aus dem Grunde bitter, weil sie zumeist Phenolderivate sind.

Es ergiebt sich aus diesen Ausführungen, dass die Substitution eines Wasserstoffes in dem süss schmeckenden Methylglykosid durch eine C_6H_5 Gruppe ebenfalls bitteren Geschmack zur Folge hat. Die Benzylglykose $C_6H_5 . CH_2 - C_6H_{11} O_6$ schmeckt intensiv bitter und beissend.

Der bittere Geschmack verschwindet nicht, wenn man in das

Benzylradikal auch OH einführt, denn das Glykosid Salicin schmeckt ebenfalls intensiv bitter. $C_6H_4.CH_2(OH)-C_6H_{11}O_6$.

Selbst die Einführung weiterer negativer Gruppen benimmt noch nicht den bitteren Geschmack. Monochlorsalicin und Monobromsalicin schmecken noch bitter, führt man aber noch mehr negative Gruppen ein, so erhält man das geschmacklose Tetraacetylchlorsalicin.

Auch durch das Abstumpfen des sauren Hydroxyls im Salicin erhält man einen geschmacklosen Körper. Daher ist das Salicinnatrium $C_{13}H_{17}O_7.Na$ geschmacklos.

Weitere Hydroxylirung des Salicins zum Helicin (Aldehydbildung) macht einen geschmacklosen Körper. Führt man in das Hydroxyl des Salicins eine Benzoylgruppe ein, so erhält man das Populin, einen süsslich schmeckenden Körper.

Die zweimalige Einführung des Benzoylrestes in das Salicin macht einen geschmacklosen Körper.

Hingegen wird der süsse Geschmack der Amidoessigsäure (Glykokoll) durch Einführung einer Benzoylgruppe (Hippursäurebildung) in einen sauren verwandelt, während die bitter schmeckende Cholalsäure durch ihren Eintritt in die Amidoessigsäure dieselbe in die sehr bitter schmeckende Glykocholsäure verwandelt.

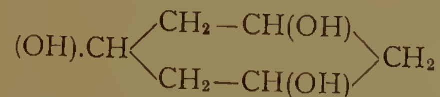
Nach Sternberg hängt der süsse und bittere Geschmack der Verbindungen von dem Verhältniss und Missverhältniss der positiven zu den negativen Gruppen ab.

Eine kleine Aenderung kann daher schon den süssen Geschmack in einen bitteren verwandeln. Die Verbindung der Zucker mit Ketonen macht daher die entstehenden Körper alle bitter.

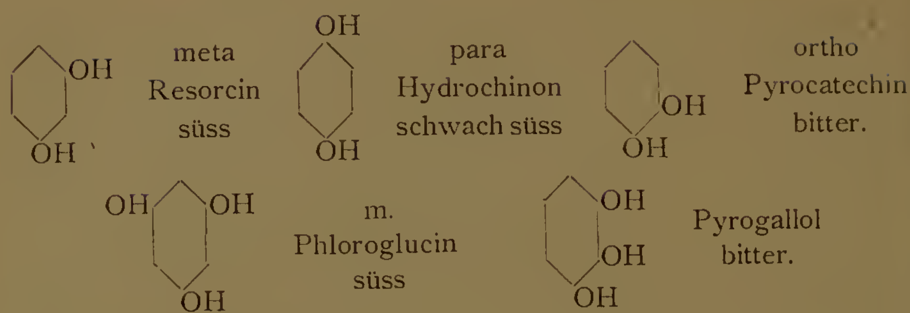
Die Einführung von sauren Resten in die Zucker macht die Körper bitter oder sauer und schliesslich verschwindet der Geschmack ganz.

Ebenso verwandelt sich der Geschmack in einen bitteren, wenn man in ein Hydroxyl eine Base einführt. Daher ist der reine Zuckerkalk bitter.

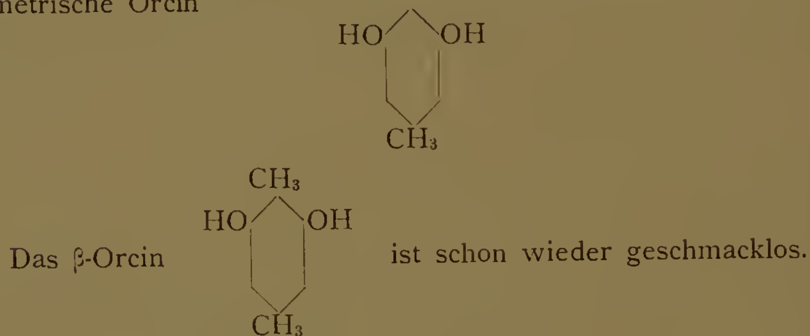
Die Symmetrie der hydroxylirten Verbindungen ist als Hauptquelle des süssen Geschmackes anzusehen. Daher schmeckt das symmetrische Trioxyhexamethylen (Phloroglucit) süss.



Für die zwei und dreiatomigen Phenole sind es die OH-Gruppen in der symmetrischen m-Stellung, die süss schmecken.



Von den Dioxytoluolen ist das einzig süss schmeckende das symmetrische Orcin

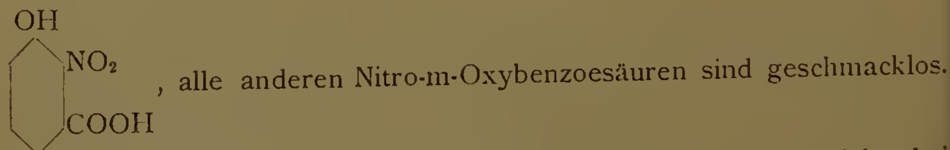


Das β-Orcin ist schon wieder geschmacklos.

Beim Benzolring müssen also ebenfalls zwei saure Gruppen zum Zustandekommen des süssen Geschmackes vorhanden sein. Aber eine von diesen kann auch eine Karboxylgruppe sein, nur muss die symmetrische Metastellung gewahrt werden.

Stumpft man aber die saure Gruppe durch NH_2 ab, so geht der süsse Geschmack in den bitteren über, wie beim m-Oxybenzoesäure-Amid. Das m-Oxybenzoenitril, $OH.C_6H_4.\ C{\equiv}N$ schmeckt wieder intensiv süss und zugleich beissend.

Wenn man aber den sauren Charakter durch Einführung von einer Nitrogruppe steigert, so entsteht ebenfalls aber nur bei einer Stellung süsser Geschmack, nämlich bei der 2-Nitro-m-Oxybenzoesäure



, alle anderen Nitro-m-Oxybenzoesäuren sind geschmacklos. Mehr negative Gruppen führen zur Geschmacklosigkeit, welche bei weiterer Steigerung der Anzahl der negativen Gruppen zum bitteren Geschmack führt. Die Dinitro-m-Oxybenzoesäure ist geschmacklos, die Trinitro-m-Oxybenzoesäure schmeckt intensiv bitter.

Die Orthostellung kann ebenfalls zu einem süsslichen Geschmacke führen. So ist die Salicylsäure sauer und süsslich, das salicylsaure

Natron ist noch süsser. Der süssliche Geschmack bleibt noch im Salipyrin erhalten, während das Antipyrin allein leicht bitter schmeckt, er bleibt auch im Salithymol, im Salokoll (Phenokollsalicylat) und in der Dijodsalicylsäure.

Das Amid der m-Oxybenzoesäure schmeckt wie erwähnt bitter Das Amid der Salicylsäure ist geschmacklos.

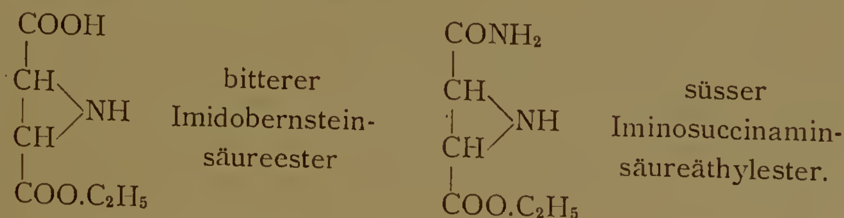
Alle sechs Dioxybenzoesäuren sind geschmacklos.

Die NH_2-Gruppe giebt den Kohlenwasserstoffen ebenfalls den süssen Geschmack und zwar dann, wenn eine negative COOH-Gruppe vorhanden ist, so zwar, dass die entgegengesetzten Gruppen möglichst innig verknüpft sind. Daher sind die Aminosäuren geschmacklos, während die α-Aminosäuren süss schmecken. Dieses ist nach Sternberg auch der Grund, warum nur die Orthoverbindung des Benzoesäuresulfinids süss schmeckt, während die Paraverbindung geschmacklos ist.

Die Amidosäuren der zweiten bis zur vierten Reihe und der Alphatstellung sind daher süss.

Die Dikarbonsäuren dieser Gruppe z. B. Asparaginsäure schmecken nicht mehr süss, sondern sauer, ebenso wie bei der Umwandlung des Traubenzuckers in die Glycuronsäure der süsse Geschmack in den sauren übergeht.

Stumpft man aber eine Karboxylgruppe der Asparaginsäure durch Eintritt von NH_2 ab, so erhält man das süss schmeckende Asparagin. Diamidobernsteinsäure ist geschmacklos, auch wenn man beiden Karboxylen durch Amidierung oder Esterificirung den sauren Charakter nimmt. Hingegen schmeckt Imidobernsteinsäureester bitter. Will man diesen bitteren Geschmack in einen süssen verwandeln, so braucht man nur die Karboxylgruppe in das Amid überzuführen. Der Iminosuccinaminsäureäthylester schmeckt süss.



Die einmalige Methylirung ändert an dem süssen Geschmack dieser Gruppe nichts, hingegen die Dimethylirung und die Aethylirung, welche zur Geschmacklosigkeit führt. Sarkosin $CH_2 - N(CH_3)H$ ist daher süss.



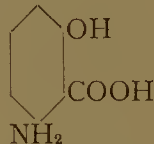
Durch Austritt von einem Molekül Wasser geht es aber in das bitter

schmeckende Sarkosinanhydrid über. Auch die geschmacklose Trimethylaminobuttersäure wird auf diese Weise bitter.

Die Nähe des Karboxyls und der NH_2-Gruppe ist nicht nur bei den aliphatischen, sondern auch bei den aromatischen Körpern zum Zustandekommen des süssen Geschmackes nothwendig.

Daher ist die Anthranilsäure süss, während die p-Aminobenzoesäure geschmacklos ist.

Deshalb schmeckt die o-Amidosalicylsäure noch schwach süsslich,



während die p- und m-Amidosalicylsäure beide geschmacklos sind.

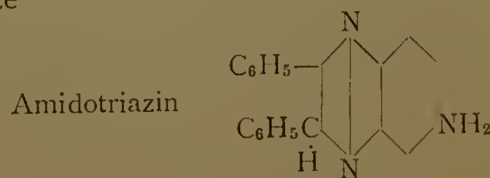
Die o-Amidobenzoesäure verliert nach dem ausgeführten durch Eintritt einer zweiten sauren Gruppe ihre Süssigkeit. Daher schmeckt o-Sulfamidbenzoesäure (SO_2NH_2, COOH) gar nicht und erst durch Anhydridbildung kommt jener intensiv süsse Geschmack des Saccharins zu Stande.

Das Saccharinmolekül bleibt sehr süss, wenn man in der p-Stellung eine positive NH_2-Gruppe einfügt, wenn man aber an dieselbe Stelle eine Nitrogruppe bringt, so erhält man das sehr bitter schmeckende p-Nitrobenzoesäuresulfinid.

Parabrombenzoylsulfinid $C_6H_3Br\langle{}^{CO}_{SO_2}\rangle NH$ schmeckt vorn an der Zunge süss, hinten bitter und anfangs sehr süss, dann sehr bitter. Hingegen verliert das Saccharin seinen süssen Geschmack völlig, wenn man den Imidwasserstoff äthylirt. Aber der Ersatz desselben Imidwasserstoffes durch Natrium ändert am Geschmack gar nichts.

Ein intensiver Süssstoff ist ferner die Amidotriazinsulfosäure und ihre Salze

Amidotriazin



Hierher gehört auch die süssschmeckende stickstoffhaltige Säure, die Glycyrrhizinsäure $C_{44}H_{63}NO_{18}$.

Die Pflanzenalkaloide sind durchwegs bitter, obenan das Chinin. Eine Erklärung über dieses Verhalten bleibt Sternberg schuldig. Die NO_2-Gruppe findet sich in süssen und bitteren Verbindungen.

Aethylnitrit und Nitroglycerin schmecken süss. Nitrobenzol und o-Nitrophenol schmecken süss.

Hingegen schmeckt die Pikrinsäure (Trinitrophenol) sehr bitter.

Die Monochlordinitrophenole schmecken sehr bitter, während die Dichlornitrophenole nicht mehr schmecken.

Von den anorganischen Körpern ist zu bemerken, dass fast ausnahmslos nur Salze einen süssen Geschmack zeigen, in erster Linie die Salze des Beryllium und des Bleies. Die übrigen Elemente der zweiten Gruppe haben als Salze einen bitteren Geschmack, allen voran die Magnesiumsalze.

Die Salze der dreiwerthigen Borsäure schmecken süss. Aluminiumsalze schmecken ebenfalls süss. Ebenso die Salze des Scandium, des Yttrium, Lanthan, Ytterbium, Cer und Blei. Auch Didym, Erbiumoxydsalze und die Terbiumerdesalze schmecken süss. Die Salze des Fluors, Jod und Brom schmecken leicht bitterlich.

Schwefel wird häufig in bitter schmeckenden, Chlor in süss schmeckenden Substanzen gefunden.

Die dulcigenen Elemente zeigen einen doppelten Charakter, indem sie sich mit Säuren als Basen und mit Basen als Säuren zu Salzen verbinden. Die amaragenen Elemente haben einen deutlich ausgeprägten positiven oder negativen Charakter. Das Vermögen einen Geschmackseindruck zu erwecken, ist wie der Geruch eine Eigenschaft einiger ganz bestimmter Elemente und zwar solcher, welche im periodischen System auf regelmässigen Entfernungen sich befinden. Die Periodicität, der wir hier beim Geschmackssinn begegnen, dürfte nach der Ansicht Sternberg's auf ein mit dem Wachsen der Atomgewichte zusammenhängendes Wachsen der Wellenlänge von Schwingungen hinweisen. Der Geschmack wäre also wie fast alle physikalischen Eigenschaften eine periodische Funktion der Atomgewichte.

Die Sternberg'schen Erklärungen können wohl kaum den süssen Geschmack gerade der süssesten organischen Körper des Dulcit, des Saccharins und der Amidotriazinsulfosäure erklären.

Haycraft war wohl der erste Forscher, welcher überhaupt über die Natur der Moleküle Forschungen anstellte, welche auf die Geschmacks-

nerven wirken. Nach ihm werden ähnliche Geschmacksempfindungen durch chemische Verbindungen erzeugt, welche Elemente, wie Li, K, Na, mit periodischer Wiederkehr gewöhnlicher physikalischer Eigenschaften enthalten. Die Kohlenstoffverbindungen, welche übereinstimmende Geschmacksempfindungen hervorrufen, müssen e i n e r Gruppirung der Elemente angehören. Unter den organischen Säuren stossen wir auf die Gruppe CO.OH; bei den süssschmeckenden Substanzen auf die Gruppe CH_2OH. Zwischen der Qualität der Geschmacksempfindungen und hohem Molekulargewicht besteht kein Zusammenhang, ausgenommen, dass Substanzen mit sehr hohem und sehr kleinem Molekulargewicht überhaupt keinen Geschmack haben.

IV. Kapitel.

Veränderungen der Substanzen im Organismus.

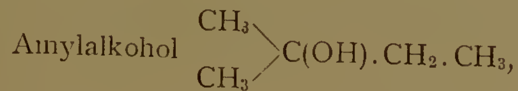
Zum Verständniss der Arzneimittelwirkung sind die Kenntnisse der physiologisch chemischen Vorgänge durchaus nothwendig. Sie belehren uns nicht nur über die Veränderung, welche die Arzneimittel im Organismus erleiden, sondern sie geben uns vielfach werthvolle Anhaltspunkte für die Darstellung von weniger giftigen Substanzen. Die dem Organismus zugeführten Arzneimittel (Gifte) werden vorerst in dem Sinne verwandelt, dass sie der Organismus durch verschiedenartige chemische Prozesse unschädlich zu machen sucht. Die chemischen Vorgänge innerhalb des Organismus beruhen hauptsächlich auf Prozessen oxydativer Natur und auf Reduktionsvorgängen. Dazu gesellen sich insbesondere im Magendarmkanal hydrolytische Spaltungen.

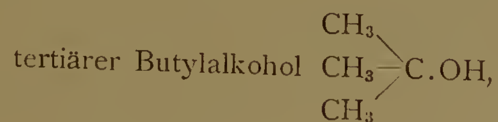
Wollen wir vorerst die Vorgänge im Verdauungstrakt betrachten. Der Speichel hat auf die wenigsten Arzneimittel wegen der Kürze der Einwirkung und weil er nur ein einziges und zwar diastatisches Enzym besitzt, einen modificierenden Einfluss. Anders verhält es sich mit dem Magen. Vom Magen aus können eine Reihe von Arzneimitteln zur Resorption gelangen. Viele können aber schon im Magen ihre nachtheiligen Nebenwirkungen ausüben und daher richtet sich ein grosser Theil der Bestrebung der modernen Arzneimittelsynthese darauf, bekannte wirksame Substanzen in der Weise zu modifiziren, dass sie im Magen gar keine Wirkung auszuüben vermögen und von da aus auch nicht zur Resorption gelangen. Der Magensaft, der der Hauptsache nach eine mehrpromillige Salzsäure und Pepsin enthält, wirkt insbesondere auf Arzneimittel durch die verdünnte Salzsäure. Dieser kommt ausser ihrer lösenden Wirkung, insbesondere auf Basen, noch eine spaltende Wirkung für Acidylreste zu, welche am Amidreste sitzen. Eine solche Wirkung kann z. B. der Magensaft beim Lactophenin

ausüben, während sich die Acetylgruppe im Phenacetin in dieser Beziehung weitaus resistenter verhält. Das Pepsin selbst übt auf die gebräuchlichen Arzneimittel so gut wie gar keine Wirkung aus, kann aber von einer Reihe von diesen geschädigt werden. Eine Ester verseifende Kraft kommt dem Magensaft nicht zu. Im Darm unterliegen eine grosse Anzahl von Arzneimitteln wichtigen Veränderungen. Der Darmsaft (in diesem Sinne verstehen wir nicht nur den von der Darmwandung secernirten Saft, sondern auch die Galle und das Pankreassekret) entspricht einer $^1/_2$%igen Lösung von kohlensaurem Natron, welcher infolge der darin gelösten Enzyme Ester leicht verseifen kann. Es wird daraus klar, dass der Darmsaft unlösliche Säuren in Lösung zu bringen vermag, die esterartigen Arzneimittel, insbesondere die Salolgruppe verseift, und so die Komponenten resorptionsfähig und wirksam werden. Der Darmsaft hat auch die Fähigkeit, infolge seiner alkalischen Reaktion in Lösung befindliche Substanzen auszufällen, und so der Resorption zu entziehen, wogegen sie im Darm ihren therapeutischen Effekt ausüben können. Auch unlösliche Verbindungen (z. B. Wismuthsalze, Tanninverbindungen) werden hier in einer Weise verändert, dass die einen Komponenten gelöst zur Wirkung gelangen, während die anderen in unlöslichem Zustande ihre Wirkungen entfalten. Als Beispiel führen wir das Tannalbin an, aus dem vom Darmsaft die Gerbsäure losgelöst wird und zur Wirkung gelangt. Ein anderes Beispiel sind die Wismuthverbindungen, etwa salicylsaures Wismuth. Dieses wird in salicylsaures Natron und kohlensaures Wismuth zerlegt. Das erstere leicht löslich, das letztere unlöslich. Das salicylsaure Natron bezw. die Salicylsäure übt hier seine antiseptische Wirkung aus, während das unlösliche Wismuthsalz theils die Wunden der katarrhalischen Darmflächen schützt, theils die reizende Schwefelverbindung bindet und und unwirksam macht, schliesslich noch adstringirend wirkt. Neben den enzymatischen Wirkungen des Darmsaftes, kommt es im Darm aber zu einer Reihe von chemischen Processen, welche durch Mikroorganismen, insbesondere Spalt- und Sprosspilze, hervorgerufen werden. Dieser normaler Weise vor sich gehende Process kann durch eine blosse Steigerung schon krankhafte Erscheinungen hervorrufen und ein grosser Theil unserer Arzneimittelwirkungen richtet sich darauf, die Darmgährung zu unterdrücken.

Im Körper selbst können die organischen Arzneimittel wie alle übrigen chemischen Substanzen entweder völlig oxydirt und zu Kohlensäure und Wasser bezw. Harnstoff verbrannt werden oder sie unterliegen einer geringen chemischen Umwandlung im Molekül, wobei insbesonders die ringförmig gebundenen Kerne erhalten bleiben. Ausser-

dem hat der Organismus die Fähigkeit mit einer Reihe von Substanzen Synthesen einzugehen und sie auf diese Weise zum Theil an ihrer Wirkung zu verhindern oder sie ganz unwirksam zu machen. Die Kenntnisse dieser Vorgänge haben schon manche werthvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes mit sich gebracht. Körper wie sie die drei grossen Gruppen unserer Nahrungsmittel, Eiweiss, Fett und Kohlenhydrate umfassen, werden fast vollständig im Organismus bis zu den niedrigsten Stoffwechselendprodukten, Kohlensäure, Wasser, Harnstoff zerlegt. Im allgemeinen sind Körper der Fettreihe der Oxydation leicht zugänglich. Resistenter verhalten sich hauptsächlich jene Körper, welche einen ringförmig gebundenen Kern besitzen, in diesen werden nur die fetten Seitenketten oxydirt, doch kann unter Umständen auch der Benzolkern im Organismus verbrannt werden. Die Fettsäuren werden ohne Ausnahme im Organismus verbrannt; ebenso die Oxyfettsäuren. Anders verhalten sich aber diese Körper, wenn Wasserstoffatome durch Halogenradikale ersetzt sind. Sie sind dann schwieriger der Oxydation zugänglich, wenn auch die Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure sich zum Theil unter Abspaltung von Salzsäure oxydiren. Die Alkohole der Fettreihe werden zu Säuren oxydirt, so der Methylalkohol zu Ameisensäure. Wie der Methylalkohol, so gehen auch die Ester desselben, ferner die Methylamine, Oxymethansulfosäure, Formaldehyd im Körper zum Theil in Ameisensäure über. Aethylalkohol, Aceton und andere Derivate der Fettreihe geben keine Ameisensäure. Niemals entstehen aber im Organismus durch Oxydation aus Alkoholen Aldehyde. Hingegen können Aldehyde zu Alkoholen reducirt werden, z. B. Chloralhydrat zu Trichloräthylalkohol, Butylchloral zu Trichlorbutylalkohol. Die höheren Alkohole der Fettreihe werden aber nicht immer glatt verbrannt. Isopropylalkohol z. B. verwandelt sich nach Albertoni zum Theil in Aceton und wird zum Theil unverändert ausgeschieden. Die primären und sekundären Alkohole werden im Organismus leicht oxydirt. Schwieriger der sechswerthige Alkohol Mannit, welcher fast ganz unverändert bei Hunden im Harn auftritt. Die tertiären und alle halogensubstituirten Alkohole sind hingegen sehr schwer oxydirbar. So erscheinen tertiärer


Amylalkohol $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C(OH).CH_2.CH_3$,


tertiärer Butylalkohol $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > C.OH$,

ebenso wie Trichloräthylalkohol $CCl_3.CH_2.OH$ und Trichlorbutylkohol

$CH_3 . CHCl . CCl_2 . CH_3 . OH$ zum grossen Theil an Glykuronsäure gebunden im Harn. Die zweibasischen Säuren verhalten sich wie folgt: Oxalsäure wird zum Theil im Harne ausgeschieden; sie zeigt eine gewisse Resistenz gegen Oxydation. Einige Autoren behaupten, dass sie überhaupt im Organismus keiner Oxydation unterliegt. Glykolsäure $CH_2(OH) . COOH$ wird vom Organismus ohne Oxalsäure zu bilden oxydirt, ebenso die Glyoxylsäure $CHO . COOH$. Malonsäure wird nur in verschwindend kleiner Menge in Oxalsäure verwandelt, ein kleiner Theil geht unverändert in den Harn über. Tartronsäure, Brenztraubensäure erwiesen sich selbst grammweise als verbrennbar. Weinsäure geht theilweise unverändert durch den Organismus. Sie ist für den thierischen Körper nur in beschränktem Umfange angreifbar.

Die stereoisomeren Weinsäuren verhalten sich im Organismus folgendermassen:

Von d-Weinsäure	erscheinen im Harne	25.6 %—29.3 %
„ l-Weinsäure	„	6.4—2.7 %
„ Traubensäure	„	24.7—41.9 %
„ Mesoweinsäure	„	6.2—2.7 %

l-Weinsäure und Mesoweinsäure werden am vollständigsten und anscheinend in gleichem Maasse oxydirt, viel weniger die d-Weinsäure, am wenigsten die Traubensäure. Diese erleidet im Körper keine Zerlegung in ihre Komponenten, da die ausgeschiedene Säure optisch inaktiv war.

Bernsteinsäure und Aepfelsäure liessen selbst in grossen Dosen gereicht, keine Weinsäure oder ein anderwerthiges Zwischenprodukt in den Harn übertreten. Ebenso die Zuckersäure. Asparaginsäure und Asparagin gehen im Organismus in Harnstoff über. Glutarsäure als solche oder als Natronsalz eingegeben, geht nur in sehr geringer Menge in den Harn über, der grösste Theil wird oxydirt. Marfori untersuchte die Frage, ob die Säuren der Oxalsäurereihe im Organismus vollständig zu Kohlensäure verbrannt oder nur theilweise zu flüchtigen Fettsäuren verwandelt werden. Er fand, dass die Oxalsäure im Organismus zum grössten Theil oxydirt wird. Oxalsaures Natron wird in grösserer Menge oxydirt wie die freie Säure. Es erscheinen nur 30 % der Säure wieder im Harn, während der Rest trotz der gegentheiligen Angaben Pohl's im Organismus oxydirt wird. Bei den Vögeln wird die Oxalsäure nicht oxydirt, sondern unverändert durch den Harn ausgeschieden. Er konnte aber eine Vermehrung der flüchtigen Säuren nach Darreichung der zweibasischen Säuren nicht beobachten. Hingegen konnte Faust die ganze Hunden injicirte Menge Oxalsäure im Harne wiederfinden. Die Amide der Fettreihe verwandeln

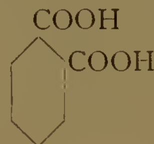
sich zugleich mit der Oxydation leicht in Harnstoff, die niedrigen sind aber resistenter gegen die Oxydation, und laufen meist unverändert durch. So das Acetamid nach Nencki, das Oxamid nach Ebstein und Nicolayer. Die Amidofettsäuren verhalten sich wie folgt: die Amidoessigsäure (Glykokoll) wird, wenn sie nicht zur Paarung benützt wird, glatt in Harnstoff verwandelt. Resistent verhält sich das Alanin (Amidopropionsäure). Wenn aber in der Amidoessigsäure ein Wasserstoffatom der Amidogruppe durch CH_3 ersetzt wird (Sarkosin), so bleibt dieser Körper im Organismus unverändert. Die primären Monaminbasen der Fettreihe werden zersetzt, die aromatischen nicht. Wenn man aber in einer primären fetten Monaminbase ein Wasserstoffatom des Alkoholradikales durch einen aromatischen Kohlenwasserstoff ersetzt, so verhält sich der fette Rest wie die ursprüngliche Verbindung. Von Succinimid $C_2H_4\left<\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}\right>NH$ passirt nach Verfütterung an einen Hund ein kleiner Theil den Organismus unverändert, während weitaus der grösste Theil zersetzt wird. Allophansäureaethylester wird vollkommen zerstört $NH_2.CO.NH.CO_2.C_2H_5$, während das Biuret (Allophansäureamid) $CO\left<\begin{matrix}NH_2\\NH.CO.NH_2\end{matrix}\right.$ quantitativ in den Harn übergeht. Cyanursäure $N_3C_3O_3H_3$ geht, wie Coppola zeigte, fast unverändert in den Harn über, ebenso Parabansäure $CO\left<\begin{matrix}NH.CO\\NH.CO\end{matrix}\right>$

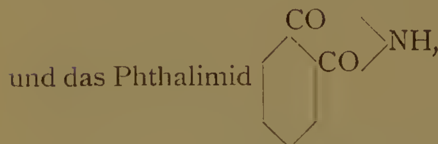
Alloxan $CO\left<\begin{matrix}NH.CO\\NH.CO\end{matrix}\right>CO$ wird grössten Theils zerstört und nur zum Theil als Parabansäure abgeschieden. Leucin wird vollständig verbrannt.

Im allgemeinen werden die flüchtigen kohlenstoffärmeren Säuren schwerer als die kohlenstoffreicheren verbrannt, und sie gehen deshalb auch in grossen Mengen unverändert in den Harn über. Die Säureamide scheinen im Körper nicht umgesetzt zu werden, wie das oben erwähnte Biuret zeigt.

Viel interessanter sind die Verhältnisse der aromatischen Verbindungen im thierischen Körper. Im allgemeinen verhält sich der Benzolkern im Organismus sehr resistent, doch kennen wir eine Reihe von Beispielen, welche uns zeigen, dass der Organismus im Stande ist, den Benzolring vollständig zu Kohlensäure und Wasser zu verbrennen und unsere Kenntnisse dieser Umwandlung sind von der Art, dass wir angeben können, unter welchen Bedingungen der Benzolring im Organis-

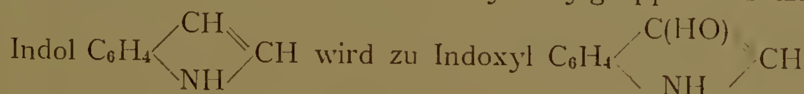
mus erhalten bleibt und unter welchen Bedingungen er zerstört wird. Nur diejenigen Amidosäuren der aromatischen Reihe, welche eine Seitenkette von 3 Kohlenstoffatomen enthalten, von denen das mittlere die Gruppe NH_2 trägt, werden im Organismus völlig zerstört. Daher machen Phenylamidopropionsäure $C_6H_5.C_2H_3(NH_2).COOH$, α-Amidozimmtsäure $NH_2.C_6H_4.CH:CH.COOH$, Tyrosin (Paraoxyphenylamidopropionsäure), $C_6H_4(OH).C_2H_3(NH_2)COOH$ keine Vermehrung der aromatischen Substanzen im Harne. Beim Hund wird nach Juwalta auch die Phthalsäure



und das Phthalimid 

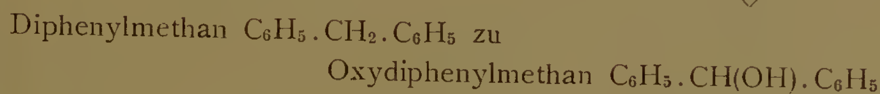
im Organismus zerstört. Die übrigen aromatischen Substanzen verhalten sich hingegen im Organismus sehr resistent; es können wohl Veränderungen in die Seitenkette eintreten, nie aber eine völlige Aufspaltung des Benzolringes vorkommen. Die aromatische Gruppe schützt sogar aliphatische Reste vor der Oxydation, wie wir es oben bei den aromatischen Monaminbasen gesehen haben. Die Oxydationen können den Benzolring selbst betreffen oder in einer Seitenkette verlaufen. So wird nach Verfütterung von Benzol im Organismus Phenol gebildet und dieses dann zum Theil weiter zu Dioxybenzolen oxydirt. Es wird ferner Naphthalin zu Oxynaphthalin und zum Theil zu Dioxynaphthalin überführt. Das Anilin geht in Paraamidophenol über. Doch muss bemerkt werden, dass selbst beim Phenol der Benzolring nicht ganz unangreifbar ist und zum Theil vollkommen zur Verbrennung gelangt. Nach Nencki und Giaccosa trifft der Angriff des oxydirenden Sauerstoffes stets entweder den Benzolkern oder das mit dem Benzol verbundene Kohlenstoffatom. Es wird daher das Aethylbenzol $C_2H_5.C_6H_5$ wahrscheinlich zuerst in Acetophenon $CH_3.CO.C_6H_5$ und sodann unter Oxydation des Methyl in Benzoesäure und Kohlensäure umgewandelt. Ebenso wird normales Propylbenzol zu Benzoesäure oxydirt. Hingegen entsteht aus Isopropylbenzol (Kumol) im Organismus ein Phenol ähnlich, wie aus Benzol. Vom Butylbenzol entsteht aus keinem der drei isomeren Benzoesäure. Die beiden Isobutyle werden zu Oxybutylbenzolen oxydirt, ebenso das normale Butylbenzol. Sehr resistent verhält sich die Karboxylgruppe im aromatischen Kern, so wird die Benzoesäure im Organismus nicht verändert, ebenso wenig wie die

Phenylessigsäure $C_6H_5.CH_2.COOH$ oxydirt, in welcher ein Kohlenstoffatom zwischen Benzolkern und Karboxyl eingeschaltet ist. Die Phenylpropionsäure $C_6H_5.CH_2.CH_2.COOH$ aber mit zwei Kohlenstoffatomen zwischen Benzolkern und Karboxyl, wird zu Benzoesäure oxydirt. Die Phenylglykolsäure $C_6H_5.CH(OH).COOH$ wird im Organismus gar nicht angegriffen, sondern quantitativ im Harn ausgeschieden, es entsteht aus ihr nicht Phenol und Glykolsäure, wie man vermuthen könnte. Die Phenylamidoessigsäure $C_6H_5.NH.CH_2.COOH$, welche ja nur zwei Kohlenstoffatome in der Seitenkette hat, geht zum Theil in Phenylglykolsäure über. Sind im aromatischen Kerne mehrere Seitenketten vorhanden, so wird eine derselben zur Karboxylgruppe oxydirt. Saligenin (Oxybenzylalkohol) $C_6H_4(OH)CH_2.OH$ geht nach Nencki in Benzoesäure über, auch Benzylalkohol $C_6H_5.CH_2.OH$ kann zu Benzoesäure oxydirt werden, aber nur dann, wenn die Einwirkung nicht zu kurz dauert. Salicylaldehyd wird zu Salicylsäure oxydirt, Toluol zu Benzoesäure. Andererseits werden Kohlenwasserstoffgruppen in der Seitenkette der aromatischen Verbindung oxydirt, so dass H durch alkoholische Hydroxylgruppen ersetzt wird.











Die substituirten Säureamide verhalten sich folgendermassen: Dibenzamid $NH.(COC_6H_5)_2$ wird zu Benzoesäure oxydirt, hingegen wird Phthalimid bis auf Spuren völlig zerstört. Benzoylharnstoff wird in Benzoesäure umgewandelt. Während Biuret im Organismus nicht angegriffen wird, kann Diphenylbiuret $NH(CONHC_6H_5)_2$ nur in kleinen Mengen im Harn wieder gefunden werden. Ebenso Paradiphenylbiuret

$$NH(CO.NH.C_6H_4OH)_2.$$

Dasselbe war der Fall mit Karboxylharnstoff $NH_2CONH.CO.NHCONH_2$, das Benzilidenbiuret $NH(CONH)_2.CH.C_6H_5$ hingegen ergab auch beim

Durchgange durch den Organismus Benzoesäure. Zimmtsäure $C_6H_5.CH:CH.COOH$ mit ungesättigter Seitenkette wird ebenfalls zu Benzoesäure oxydirt. Die Gentisinsäure $C_6H_3\left\langle\begin{array}{ll}OH & (1)\\ OH & (4)\\ COOH & (5)\end{array}\right.$ und die Homogentisinsäure $C_6H_3\left\langle\begin{array}{ll}OH & (1)\\ OH & (4)\\ CH_2.COOH & (5)\end{array}\right.$ werden die erstere theilweise, die letztere ganz unverändert ausgeschieden.

Blum erhielt nach Thymolfütterung im Harne Thymo-Hydrochinon.

K. Klingenberg hat das Verhalten einiger aromatischer Körper im Organismus, welche mehr als einen Benzolkern enthalten, untersucht.

Diphenyl $\left(\begin{array}{l}C_6H_5\\ C_6H_5\end{array}\right)$ wird von Hunden sehr gut vertragen. Die Aetherschwefelsäuren im Harne sind vermehrt, was auf eine Oxydation schliessen lässt. Es gelang ihm, auch das Oxydationsprodukt (Paraoxydiphenyl) $C_6H_4\left\langle\begin{array}{ll}OH & (1)\\ C_6H_5 & (4)\end{array}\right.$ aus dem Harne darzustellen und zu identificiren.

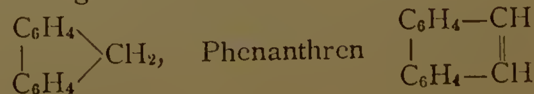
Bei Versuchen mit Benzidin $\begin{array}{l}C_6H_4-NH_2\\ |\\ C_6H_4-NH_2\end{array}$ liess sich eine Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nicht nachweisen, es besteht demnach keine Analogie mit dem Anilin, welches bekanntlich im Thierkörper oxydirt wird.

Paradibromphenyl $\begin{array}{l}C_6H_4-Br\\ |\\ C_6H_4-Br\end{array}$ wurde nicht oxydirt.

Paramidodiphenyl erwies sich als giftig und tödtete Hunde nach kurzer Zeit.

Karbazol $\begin{array}{l}C_6H_4\\ |\\ C_6H_4\end{array}\!\!>NH$ wurde im Thierkörper zu Oxykarbazol $\begin{array}{l}C_6H_3-OH\\ |\\ C_6H_4-NH\end{array}$ umgewandelt und in Form der Aetherschwefelsäureverbindung ausgeschieden. Die Darstellung von Oxykarbazol extra corpus gelang Klingenberg trotz mehrfacher Versuche nicht.

Bei Verfütterung von Fluoren



$\begin{array}{l}C_6H_4\\ |\\ C_6H_4\end{array}\!\!>CH_2$, Phenanthren $\begin{array}{l}C_6H_4-CH\\ |\qquad\quad\ \|\\ C_6H_4-CH\end{array}$

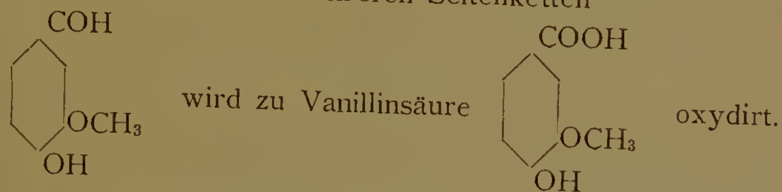
und Phenanthrenchinon $\begin{matrix} C_6H_4-CO \\ | \quad\quad | \\ C_6H_4-CO \end{matrix}$ liess sich keine Oxydation nachweisen.

Bei Diphenylamin $\begin{matrix} C_6H_5 \\ | \\ C_6H_5 \end{matrix}\!\!>NH$ ergab sich eine bedeutende Vermehrung der Aetherschwefelsäure und aus dem Harne konnte Paraoxydiphenyl dargestellt werden, so dass die Imidogruppe abgespalten wird.

Diphenylmethan wurde zu Oxydiphenylmethan verändert. Die Resultate der Untersuchung ergaben eine Bestätigung, resp. Erweiterung der Nölting'schen Regel, nach welcher bei der Hydroxylirung aromatischer Körper die Hydroxylgruppe zu einer schon besetzten Stelle in Parastellung tritt; ist aber die Parastellung schon besetzt, so erfolgt die Hydroxylirung im Thierkörper nicht.

Auch bei den Phenylurethanen tritt eine Hydroxylirung in der Parastellung im Organismus ein, und wir erhalten im Harne Paraoxyphenylurethan.

Der Benzolkern wird nach Ziegler überhaupt nicht angegriffen, wenn ein oder mehrere H desselben durch kohlenstoffhaltige Seitenketten vertreten sind. Aus Kamphercymol $C_6H_4(C_3H_7)(CH_3)$ entsteht Kuminsäure $C_6H_4(C_3H_7)(COOH)$, während bei der Oxydation Toluylsäure und Terephtalsäure entsteht. Die Kuminsäure ist die der Terephtalsäure entsprechende Propylbenzoesäure. Santonin wird im Organismus zu Oxysantonin verwandelt. Benzylamin wird zu Benzoesäure oxydirt. Die aromatischen Aldehyde und Ketone werden zu den entsprechenden Karbonsäuren oxydirt. Sind mehrere Seitenketten vorhanden, so wird nur eine davon oxydirt, die übrigen bleiben unverändert. Benzaldehyd $C_6H_5.COH$ wird zu Benzoesäure $C_6H_5.COOH$ oxydirt, ebenso Acetophenon $C_6H_5.CO.CH_3$. Aus Nitrobenzaldehyd bildet sich Nitrobenzoesäure. Vanillin mit mehreren Seitenketten



Oxyanthrachinone oxydiren sich beim Passieren des Organismus. Chrysarobin z. B. geht unter Sauerstoffaufnahme in Chrysophansäure über. $C_{30}H_{26}O_7+2O_2=2(C_{15}H_{10}O_4)+3H_2O$.

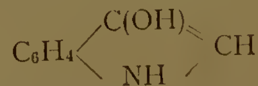
In Bezug auf die Stellung unterscheiden sich die verschiedenen Körper in ihrem physiologisch-chemischen Verhalten im Organismus;

so werden viele Orthoverbindungen im Organismus leicht oxydirt, während die Meta- und Parareihen sich viel resistenter verhalten.

Reducirende Wirkungen übt der Organismus in manchen Fällen aus. So wird Chloral $CCl_3.COH$ zu Trichloräthylalkohol $CCl_3.CH_2OH$ reducirt, eine schwierige Reduktion, welche man künstlich nur mittels Zinkäthyl nachmachen kann. Chinon wird zu Hydrochinon reducirt. Die Chinasäure $C_6H_7.COOH(HO)_4$. geht im Organismus in Benzoesäure über, was nur durch Reduktion möglich ist. Ferner wird in einigen seltenen Fällen die Nitrogruppe zu einer Amidogruppe reducirt. Beim m- und p-Nitrobenzaldehyd wird die Aldehydgruppe zur Karboxylgruppe oxydirt, die Nitrogruppe zur Amidogruppe reducirt, es tritt noch eine Acetylirung am Amidorest ein, so dass das Resultat dieser differenten Verwandlungen Acetylamidobenzoesäure ist. Also drei differente Processe an einem eingeführten Körper.

Der eine bekannte Fall der Reduktion einer Nitrogruppe zu einer Amidogruppe kann durchaus nicht generalisirt werden, im Gegentheil er bildet eine Ausnahme; sonst wird die Nitrogruppe nicht zu einer Amidogruppe reducirt. Selbst das so leicht reducirbare Nitrobenzol wird nach Untersuchungen von Filehne nicht in Anilin verwandelt. Wir können auch bei Nitrobenzol-Verfütterung nie Anilin im Harne nachweisen.

Ein zweiter Fall der Reduktion einer Nitrogruppe scheint der folgende zu sein: o-Nitrophenylpropiolsäure $C_6H_4 \langle {}^{C \vdots C.COOH}_{NO_2}$ wird im Organismus zu indoxylschwefelsaurem Kalium verwandelt, wie G. Hoppe-Seyler gezeigt hat, was wohl in der Weise gedeutet werden kann, dass die o-Nitrophenylpropiolsäure erst zu Indoxylsäure $C_6H_4 \langle {}^{C(OH)}_{NH} \rangle C.COOH$ reducirt wird, welche sodann CO_2 abspaltet und in Indoxyl



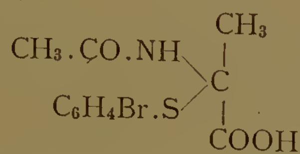
übergeht, das sich dann mit Schwefelsäure paart.

Ein dritter Fall von Reduktion der Nitrogruppe ist die partielle Reduktion der Pikrinsäure (Trinitrophenol) $C_6H_2(NO_2)_3.OH$ zu Pikraminsäure (Dinitroamidophenol) $C_6H_2(NO_2)_2.(NH_2).OH$.

Ausser diesen meist oxydativen und Reduktions-Vorgängen kommt es im Organismus zu einer Reihe von Synthesen, welche hauptsächlich den Zweck haben, giftige Substanzen zu entgiften, eine Funktion, welche der

Organismus schon bei den Oxydationen, die wir soeben besprochen haben, bezweckt. Diese Synthesen bezwecken hauptsächlich durch Anlagerung saurer Reste aus Alkoholen und Phenolen gepaarte Verbindungen zu schaffen, die physiologisch unwirksam sind und in diesem leicht löslichen Zustande als Salze durch den Harn leicht eliminirt werden können. Zu dieser Paarung wird vor allem die aus dem Eiweiss durch Oxydation des Schwefels entstehende Schwefelsäure verwendet, welche aus noch so giftigen Verbindungen die im Organismus indifferente Aetherschwefelsäure bildet. Neben dieser die Hauptrolle spielenden Paarung tritt bei einer Reihe von später zu besprechenden Substanzen die Paarung mit Glykuronsäure auf. Die Glykuronsäure ist das erste Oxydationsprodukt des Traubenzuckers, aber anscheinend nur dann, wenn der Zucker zuvor eine glykosidartige Verbindung eingegangen, bei welcher natürlich die Aldehydgruppe verdeckt wird. Gewisse Substanzen paaren sich nur mit ihr; bei anderen tritt sowohl eine Paarung mit Schwefel- als auch mit Glykuronsäure ein, bei letzterer meist erst dann, wenn die zur Paarung disponible Schwefelsäure verbraucht ist.

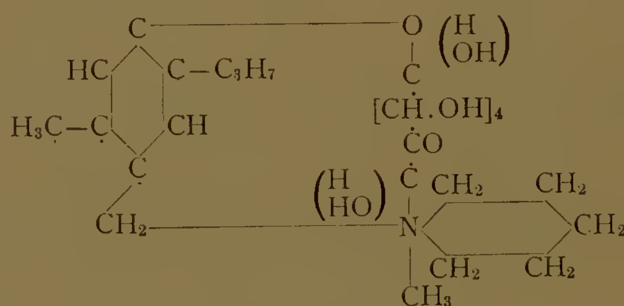
Alle Substanzen, welche im Organismus zu Benzoesäure oxydirt werden, paaren sich mit der Amidoessigsäure, dem Glykokoll, zu Hippursäure. Neben diesen drei Paarungen mit Säuren soll auch noch eine Paarung mit Phosphorsäure auftreten, die jedoch nicht sicher festgestellt ist. Im Organismus aber verlaufen noch andere Synthesen. So tritt in zwei Fällen eine Acetylirung auf: wenn man Halogenbenzol an Hunde verfüttert, so bekommt man im Harn Glykuronsäure gepaart mit Halogenphenylmerkaptursäure, z. B. Bromphenylmerkaptursäure d. i. Bromphenylacetylcystein.



Ein zweiter Fall ist das Auftreten der m-Acetylamidobenzoesäure, die nach Verfütterung von Metanitrobenzoldehyd nach der Untersuchung von Kohn entsteht. Wir kennen auch drei Fälle der Anlagerung der Methylgruppe im Organismus. Der eine ist das von Hofmeister beobachtete Auftreten von Tellurmethyl nach Verfütterung von telluriger Säure, eine Beobachtung, die aber nur durch den Geruch, nicht aber durch die Analyse gemacht wurde. Namentlich die drüsigen Organe, insbesondere der Hoden, vermögen viel Tellurmethyl zu bilden. Selenige Säure giebt in gleicher Weise Selenmethyl. Der zweite Fall ist das Auftreten von Methylpyridylammoniumhydroxyd $OH.CH_3.NC_5H_5$ nach Verfüttern von Pyridin an

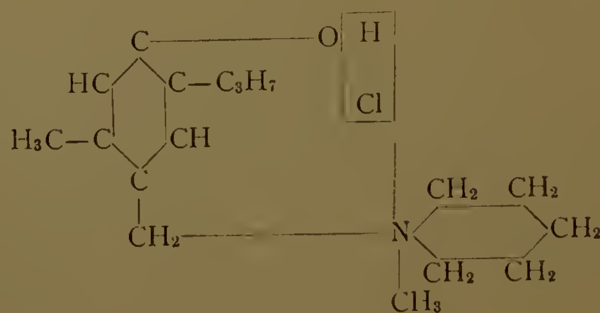
Hunde. Hingegen wird Picolin, welches in der dem Stickstoff benachbarten Stellung ein Methyl trägt, zur Karbonsäure oxydirt. Piperidin geht wegen seiner raschen Oxydirbarkeit keine solche Synthese ein.

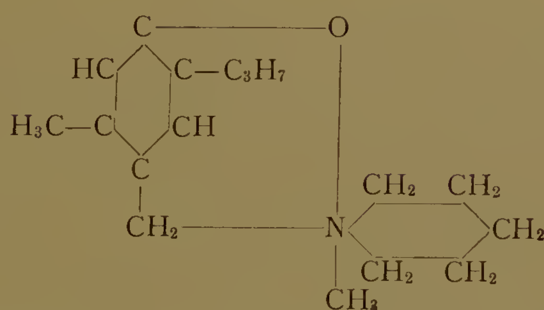
Jüngst berichtete Hildebrandt über eine neue Methylirung im Thierkörper. Kondensationsprodukte von Piperidin mit Phenolen und Formaldehyd sind neue Basen, die dadurch charakterisirt sind, dass das Phenolhydroxyl des Benzolkernes nicht in die Reaktion eintritt. Im Organismus des Kaninchens gehen diese Verbindungen Paarungen mit Glykuronsäure ein, bei gleichzeitiger Methylirung am N des Piperidinringes. Die nach Einführung des Kondensationsproduktes aus Piperidin, Thymol und Formaldehyd im Organismus erzeugte Verbindung fällt aus dem Harne krystallinisch aus.



Die Aldehydgruppe der Glykuronsäure paart sich mit dem in p-Stellung befindlichen Phenolhydroxyl, ferner addirt sich Methylalkohol an das tertiäre N und die dabei entstehende quaternäre Ammoniumhydroxydbase spaltet mit der Karboxylgruppe der Glykuronsäure Wasser ab.

Bei der Spaltung mit Mineralsäure bildet sich das Ammoniumhydroxydsalz der Säure, z. B. HCl, in welchem beim Behandeln mit Alkalien unter Abspaltung von Säure eine chinonartige Bindung zwischen dem tertiären N und dem Phenolsauerstoff stattfindet.

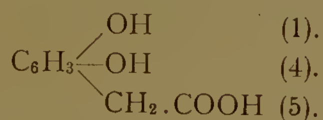




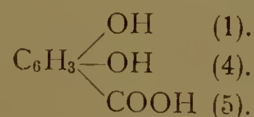
Im Organismus des Hundes tritt diese Synthese nicht ein.

Eine weitere Synthese ist die Anlagerung einer Sulfhydrylgruppe zur Entgiftung bei den CN-Derivaten. Es werden sowohl die Blausäure selbst, als auch die Nitrile in Rhodanderivate übergeführt.

Wie erwähnt, bezweckt der Organismus durch diese verschiedenartigen Synthesen, durch Oxydationen und Reduktionen in erster Linie, die Umwandlung giftiger Substanzen in weniger giftige bezw. in leichter ausscheidbare (mehr harnfähige), doch verhalten sich die verschiedenen Gruppen von Körpern in Bezug auf die Paarung und Oxydation, wie wir schon theilweise gesehen haben, verschieden. Die Phenole, die dem Organismus zugeführt werden, oder im Organismus entstanden sind, paaren sich in erster Linie mit Schwefelsäure und erst in zweiter Linie mit Glykuronsäure, wie überhaupt die Paarungen mit Schwefelsäure die häufigeren und wichtigeren sind. Stoffe, welche Paarungen eingehen, sind stets giftig und es ist deshalb eine der wichtigsten Aufgaben des thierischen Organismus diese Stoffe möglichst rasch in die ganz oder wenigstens verhältnissmässig indifferenten Paarungen mit Glykokoll, Schwefelsäure und Glykuronsäure zu überführen. Nicht giftige Stoffe paaren sich fast gar nicht. So konnte Likhatschef zeigen, dass die fast ungiftige Homogentisinsäure



als solche im Harne erscheint und sich im Organismus nicht mit Schwefelsäure verbindet. Hingegen verbindet sich die giftige Gentisinsäure



zum Theil mit Schwefelsäure, ein anderer Theil wird unverändert ausgeschieden. Das stark giftige Hydrochinon wird bei kleineren Mengen nicht als solches ausgeschieden, sondern nur in Form von Aetherschwefel-

säuren*). Gepaarte Verbindungen mit Glykuronsäure liefern Aldehyde, Alkohole, Ketone, aromatische Kohlenwasserstoffe und Phenole. Die Aldehyde und Ketone werden zuerst reducirt bezw. oxydirt, die Kohlenwasserstoffe zu Alkoholen oxydirt, und die gebildeten Alkohole gehen mit Zucker glykosidartige Verbindungen ein, welche dann weiter zu gepaarter Glykuronsäure oxydirt werden und so zur Ausscheidung gelangen. Von den aliphatischen Alkoholen gehen weder Methyl- noch Aethylalkohol solche Verbindungen ein, auch das Aceton nicht, denn sie sind so flüchtig und so leicht oxydabel, dass sie sich diesen Umsetzungen entziehen können.

Dichloraceton geht in Dichlorisobutylalkohol über und paart sich zu Dichlorisopropylglykuronsäure. Der Acetessigaether, welcher sich in Aceton und Kohlensäure zerlegt, gab kleine Mengen von Isopropylglykuronsäure, Acetophenon, welches nach Nencki der Hauptmenge nach in Benzoesäure übergeht, giebt bei Verfütterung im Harn eine kleine Menge einer Glykuronsäureverbindung. Es paaren sich überhaupt mit Glykuronsäure folgende Substanzen: Chloral, Butylchloral, Chloroform, Morphium, Nitrobenzol, Kampher, Nitroorthotoluol, Brombenzol, Phenol, Phenethol, Anithol, Dichlorbenzol, Xylol, Kumol, Terpentinöl, Benzol, Orthonitropropiolsäure, Trichloräthylalkohol, Hydrochinon, Resorcin, Thymol, Chlorphenol, Orthonitrophenol, Paranitrophenol, Kresol, Azobenzol, Hydrazobenzol, Amidobenzol, Indol, Kairin, Menthol, Borneol, Naphthol, ferner tertiäre Alkohole, tertiärer Butylalkohol und tertiärer Amylalkohol, Pinakon (tertiäres Hexylenglykol). Die Fähigkeit im Orga-

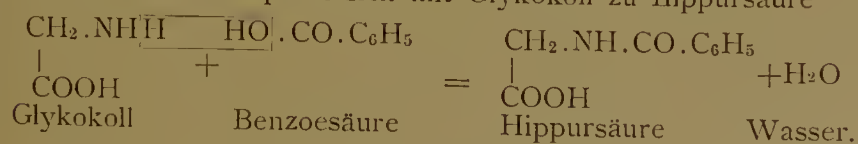
---

*) Chinon $OC \langle {CH=HC \atop CH=HC} \rangle CO$ wird im Organismus vorerst zu Hydrochinon reducirt. Hierbei tritt aber als physiologische Wirkung ein rasches Aufhören der Lebensfunktionen, sowie rasche Braunfärbung der Gewebe ein. Es zeigt sich eine starke Reizung der Nerven, welche sich in Schmerzäusserungen erkennen lässt. Im Harn der vergifteten Thiere, welche auch eine schwere Schädigung des Intestinaltraktes zeigen, findet sich Hydrochinonglykuronsäure. Aehnlich verhält sich Toluchinon $C_6H_3(CH_3)O_2$. Trichlorchinon und Tetrachlorchinon (Chloranil $C_6Cl_4O_2$) gleichen sich in ihren zerstörenden Wirkungen auf das Blut. Grössere Dosen Chloranil erzeugen Durchfall. Im Harne findet sich Tetrachlorhydrochinonglykuronsäure und die Aetherschwefelsäure des Tetrachlorhydrochinons. Chloranilsäure oder Dichlordioxychinon $C_6Cl_2(OH)_2+3H_2O$ wirkt nicht schädlich. Im Harne findet sich Hydrochloranilsäure mit Glykuronsäure gepaart. Chloranilaminsäure $C_6Cl_2O_2(NH_2).OH+3H_2O$ scheint im Thierkörper vorerst in Chloranilsäure verwandelt zu werden, welche dann weiter zu Hydrochloranilsäure reducirt wird.

nismus sich mit Glykuronsäure zu paaren, ist allen tertiären Alkoholen gemeinsam. Verschieden primäre und sekundäre ein- und zweiwerthige Alkohole sind nicht im Stande, die Paarung mit Glykuronsäure einzugehen. Nach den Untersuchungen von Nencki werden die aromatischen Oxyketone, wie: Gallacetophenon, Resacetophenon und Paraoxypropiophenon, nicht wie das Acetophenon zur Karbonsäure oxydirt, sondern sie paaren sich mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure. Sobald ein aromatisches Keton freies Hydroxyl enthält, wodurch die Möglichkeit einer Paarung mit Schwefelsäure oder Glykuronsäure gegeben ist, so findet eine Oxydation der in ihm enthaltenen Seitenketten im thierischen Körper nicht statt. Diese Oxydation ist die Entgiftung durch Bildung saurer Gruppen in der Substanz selbst, welche häufig unterbleibt, sobald eine Möglichkeit der Paarung vorhanden ist. Gleich wie die Oxyketone werden voraussichtlich auch ihre Ester vom Thierkörper ausgeschieden. Ist noch ein Hydroxyl frei, wie z. B. im Paeonol $CH_3.CO.C_6H_3(OH).OCH_3$ (Methylresacetophenon), dann findet nur einfache Paarung mit Schwefelsäure und Glykuronsäure statt.

Sind aber alle Hydroxyle durch Alkyle ersetzt, so dürfte nach Nencki eine Hydroxylirung im Benzolkern der Paarung der Schwefelsäure resp. der Glykuronsäure vorausgehen, denn die Oxydation der Aetheralkyle ist im Organismus äusserst schwierig. Die Anwesenheit freier Hydroxyle disponirt zur Paarung ungemein, so paaren sich Protocatechu-, Vanillin- und Isovanillinsäure, die freie Hydroxyle haben und gehen als Aethersäuren in den Harn über, und nur zum kleinsten Theil in unveränderter Form. Die Veratrinsäure $C_6H_3(OCH_3)_2.COOH$ dagegen geht als solche in den Harn über, da ihre Hydroxyle veräthert sind. Auch die Methylsalicylsäure und Anissäure paaren sich aus gleichem Grunde nicht. Die Aldehyde Protocatechu, Vanillin- und Isovanillinaldehyd werden vollkommen zur Karbonsäure oxydirt, das Methylvanillin nur zum Theil und findet sich als solches in kleinen Mengen im Harn wieder.

Die Benzoesäure paart sich mit Glykokoll zu Hippursäure



Ebenso verhalten sich Salicylsäure, p-Oxybenzoesäure, Nitrobenzoesäure, Chlorbenzoesäure, Anissäure $CH_3O.C_6H_4.COOH$, Toluylsäure $CH_3.C_6H_4.COOH.$, Mesitylensäure $(CH_3)_2.C_6H_3.COOH$. Die so gebildeten Produkte werden z. B. Salicylursäure, Tolursäure etc. benannt.

Doch geht immer nur ein Theil dieser Säuren die Paarung ein, während ein Theil den Organismus unverändert verlässt.

Ausser der Benzoesäure und ihren Derivaten paaren sich noch andere Verbindungen mit Glykokoll, so wird Furfurol $C_4H_3(COH)O$, welches grosse Analogie mit dem Benzaldehyd hat, im Organismus zu Brenzschleimsäure $C_4H_3(COOH)O$ oxydirt. Diese paart sich zum grössten Theil mit Glykokoll analog der Hippursäure und nur ein kleiner Theil geht als solcher in den Harn über. Die Pyromykursäure (Brenzschleimsäure-glykokoll), geht bei Hunden noch eine Verbindung mit Harnstoff ein. Aehnlich verhält sich nach Jaffé das fast ungiftige Paranitrotoluol. Im Harne lässt sich p-Nitrobenzoesäure und ausserdem p-nitrohippursaurer Harnstoff nachweisen. Es entsteht also aus Furfurol pyromykursaurer Harnstoff. Bei Vögeln zeigt sich ebenfalls ein ähnliches Verhalten, wie bei der Benzoesäure, indem die Brenzschleimsäure mit Ornithin gepaart als Furfurornithursäure den Thierkörper verlässt. Der Furfuranring zeigt also im Organismus dieselbe Beständigkeit wie der Benzolring. Auch die Thiophenderivate zeigen ein gleiches Verhalten, da das Thiophon vorerst zu α-thiophensäure oxydirt wird, die sich dann mit Glykokoll zu α-thiophenursäure paart. Pyrrol und seine Derivate scheinen aber viel leichter einer Zerstörung im Organismus anheimzufallen. Das Furfurol geht aber noch eine eigenthümliche Synthese mit Essigsäure ein, die analog ist der Perkin'schen Synthese der Zimmtsäure aus Benzaldehyd: es bildet sich nämlich aus Furfurol und Essigsäure unter Wasseraustritt Furfuracrylsäure $CH_4H_3O.CH{=}CH.COOH$, die sich mit Glykokoll paaren kann, während die Zimmtsäure selbst im Organismus zu Benzoesäure oxydirt wird.

Analog wie der Organismus nach Jaffe's Entdeckung die ungesättigte Furfuracrylsäure bildet, kann er auch, wie Tappeiner gezeigt, eine zweite ungesättigte Verbindung bilden. Bei der Verfütterung von Chloralacetophenon $CCl_3CH.OH.CH_2.CO.C_6H_5$ erhält man im Harne das Trichloräthylidenacetophenon $(CCl_3.CH{:}CH.CO.C_6H_5+H_2O$.

Nach Sack wird die Anilidmethylsalicylsäure in täglicher Dosis von 5—10 g von einem Hunde sehr gut vertragen, verlässt zum Theile als gepaarte Schwefelsäure den Organismus. Die α-Oxyuvitinsäure wird aus dem Organismus, gleichwie die Phthalsäure, unverändert ausgeschieden. In Tagesdosis von 4 g wurde sie auch vom Hunde gut vertragen und zeigte vorzügliche diuretische Eigenschaften. Der Aethyläther wird aus dem Organismus als α-Oxyuvitinsäure ausgeschieden.

α-Picolin wird zu α-Pyridinursäure im Organismus, d. h. zur Glykokollverbindung der α-Pyridinkarbonsäure beim Kaninchen. Beim Hund nicht.

Sohn erhielt im Gegensatz zu Nencki folgende Resultate:

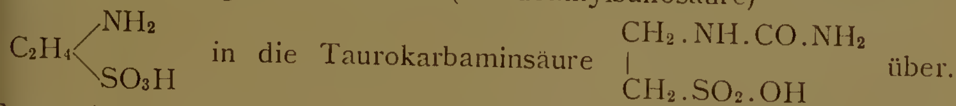
α-Naphthoesäure wird unverändert ausgeschieden. β-Naphthoesäure geht zum Theil beim Kaninchen unverändert durch den Organismus hindurch; ein nicht unerheblicher Antheil paart sich mit Glykokoll und wird als β-Naphthursäure ausgeschieden.

Beim Hund ist es umgekehrt, die α-Säure geht die Glykokoll-synthese ein, die β-Säure verlässt den Organismus unverändert.

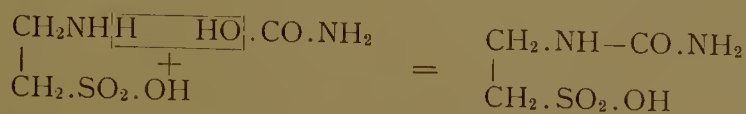
Dass in seltenen Fällen eine Karboxylgruppe im Organismus abgespalten werden kann, mag vielleicht die Angabe Preusse's beweisen, welcher nach Eingabe von Protocatechusäure auch eine Aetherschwefelsäure des Brenzcatechins im Harne fand.

Die Amidobenzoesäure liefert nach Salkowski im Organismus Uramidobenzoesäure, aber in relativ geringen Mengen. Sarkosin, Taurin und Amidobenzoesäure gehen theils als Uramidosäuren, theils als Anhydride in den Harn über. Die Amidosalicylsäuren werden zum grössten Theil als Uramidosäuren ausgeschieden, also ähnlich wie nach Salkowski die Metaamidobenzoesäure.

Diese Uramidosäuren entstehen durch Anlagerung der Gruppe CO=NH (Cyansäure resp. Rest der Karbaminsäure) an gewisse N-haltige Substanzen. So geht das Taurin (Amidoäthylsulfosäure)

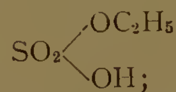


Es reagirt wahrscheinlich hierbei die Karbaminsäure mit Taurin unter Austritt von Wasser



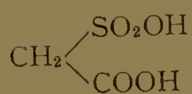
Während alle Phenole und die Dihydroxyl-Derivate derselben, sowie die Homologen im Organismus sich ähnlich wie das Phenol selbst verhalten, indem sie gepaarte Verbindungen eingehen, verlieren sie diesen Charakter, wenn Wasserstoffatome des Benzolkerns durch Atomgruppen ersetzt werden, die den Charakter einer Säure haben. Keine der aromatischen Oxysäuren, die auf diese Weise entstehen, giebt eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Harn. Weder Salicylsäure noch Tannin oder Gallussäure geben eine Vermehrung der gepaarten Schwefelsäure im Harne. Wenn man den sauren Rest in einen Aether oder in ein Amid verwandelt, so haben sie wieder die Fähigkeit, im Thierkörper in Aetherschwefelsäuren überzugehen. Die von Baumann und Herter ausgeführten

Fütterungsversuche mit Salicylamid und Salicylsäuremethylester (Gaultheriaöl) gaben dieser Theorie entsprechende Resultate. Die Ueberführung von Substanzen in ätherartige Verbindungen mit Säuren schützt, die Körper vor der Oxydation und auch den Organismus vor der Einwirkung. Man sieht dies gut an dem Beispiel der Aetherschwefelsäure

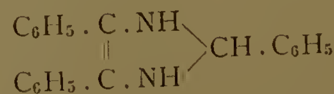


diese geht beim Hund unverändert in den Harn über und macht hier keine Vermehrung der nichtgepaarten Schwefelsäure, woraus zu erschliessen ist, dass die Alkylgruppe durch den Schwefelsäurerest völlig vor Oxydation geschützt ist.

Auch die Sulfoessigsäure wird im Organismus nicht gespalten.

 was zeigt, dass auch die Säuren durch Einführung von Schwefelsäure vor Oxydation geschützt worden.

Eigenthümlich ist das Verhalten der Amidgruppen. Während die Amide der aliphatischen Säuren zum Theil den Organismus unverändert passiren, werden die aromatischen Amide vorerst in Säure und Ammoniak zerlegt. Hierauf paart sich erst die Säure. Bülow versuchte dem Organismus grössere Mengen von Benzaldehyd in Form leicht spaltbarer Derivate einzuverleiben. Hydrobenzamid $(C_6H_5CH_3N)_2$ wurde von Hunden und Kaninchen gut vertragen; bei grösserer Dosis, 8 g pro, die starben die Thiere, der Harn enthielt Hippursäure, später Benzoesäure. Das Benzylidendiacetamid $C_6H_5CH\ (NHCOC_6H_5)_2$ passirte bei Hunden den Körper grösstentheils unzersetzt. Dasselbe scheint für das Benzylidendiformamid $C_5H_6CH\ (NHCHO)_2$ zu gelten, ein Theil aber wird im Körper in Hippursäure verwandelt. Benzylidendiureid $C_6H_5CH\ (NHCONH_2)_2$ zeigte in Mengen von 3 g keine Wirkung auf den Organismus, der Harn enthielt reichlich Hippursäure, entsprechend der leichten Zerlegbarkeit der Verbindung in Harnstoff und Benzaldehyd. Weiter wurden Körper untersucht, aus denen Benzaldehyd nicht wieder abgespalten werden kann. Amarin



ruft bei Hunden schon in Dosen von 0.2 g Vergiftungserscheinungen hervor, schwächer giftig wirkt es auf Kaninchen. Dasselbe Vergiftungsbild gab das Methylamarin $C_{21}H_{17}(CH_3)N_2$. Lophin $C_{21}H_{16}N_2$ war ohne Wirkung wahrscheinlich wegen seiner geringen Löslichkeit. Diäthyl-

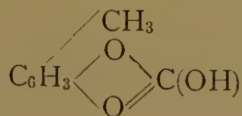
lophinhydrojodid $C_{21}H_{16}(C_2H_5N)_2N_2$. JH erzeugte innerlich bei Hunden Erbrechen, subkutan war es wirkungslos. Die zweifach und dreifach substituirten Benzolabkömmlinge haben ein solches Verhalten wie die einfach substituirten. Es wird nur der eine Rest zur Karboxylgruppe oxydirt, während die anderen Reste der Oxydation völlig entgehen. Wie erwähnt entsteht aus Toluol im Organismus Benzoesäure, die mit Glykokoll gepaart als Hippursäure den Organismus verlässt. Das Xylol wird zu Tolylsäure $CH_3C_6H_4COOH$, das Mesithylen $C_6H_3.(CH_3)_3$ wird zu Mesithylensäure $C_6H_3(CH_3)_2COOH$ oxydirt.

Die Toluylsäuren gehen in die der Hippursäure entsprechenden Glykokollverbindungen, die Tolursäure, über.

Aus Benzaldehyd, welche im Organismus zu Benzoesäure oxydirt wird, kann Benzamid entstehen, nur bei Kaninchen kommt es nicht zu dieser Synthese. Die aromatische Karbonsäuren gehen nicht unverändert durch den Organismus durch, so z. B. die Phenylglycinorthokarbonsäuren, die Nitrophenylpropiolsäure hingegen thut es nicht. Auch die Orthooxychinolinkarbonsäure erscheint unverändert im Hundeharne wieder. Von der Methyltrihydrooxyorthochinolinkarbonsäure geht der grösste Theil unverändert in den Harn über, aber ein kleiner Rest erscheint als Methyldioxychinolinkarbonsäure im Harn, so dass beim Durchgang der Hydrosäure durch den Organismus von den drei Wasserstoffatomen zwei als Wasser abgespalten und das dritte als Hydroxyl oxydirt worden ist.

Formanilid giebt nach Kleine nach Fütterung an Hunde dieselbe Substanz, wie Acetanilid, o-Karbanil $C_6H_4<^{N}_{O}>C(OH)$ durch Oxydation und nachherigen Wasseraustritt.

Die drei isomeren Toluidinderivate, als Acetylderivate verfüttert, werden in folgender Weise im Organismus umgewandelt. Das Paraacettoluid wird bei der Oxydation, welche ausschliesslich an der CH_3-Gruppe stattfindet, vollständig in Paraacetylamidobenzoesäure umgewandelt. Ganz anders verhält sich das Orthoacettoluid, dieses erfährt bei Hunden eine Umsetzung, welche der des Acetanilid vollkommen analog ist; während die Methylgruppe intakt bleibt, wird durch Eintritt von OH ein Phenol gebildet, welches mit dem Oxydationsrest der Acetylgruppe in Zusammenhang bleibt: es entsteht als Endprodukt eine Verbindung von Zusammensetzung



(Methyloxykarbanil oder Oxykarbamidokresol), welches als das Anhydrid einer Säure $C_6H_3 \begin{matrix} CH_3 \\ .NH.COOH \\ OH \end{matrix}$ (Oxykresylkarbaminsäure) aufgefasst werden muss. Metacettoluid wird bei Hunden und Kaninchen einerseits zu Metacetylamidobenzoesäure oxydirt, andererseits in nicht näher erforschte linksdrehende gepaarte Verbindungen verwandelt. Von anderen Stoffwechselprodukten sind noch folgende zu erwähnen: nach Theobromin- und Kaffein-Verfütterung tritt nach Abspaltung einer oder zwei Methylgruppen durch Oxydation Monomethylxanthin mit verschiedener Stellung des Methyls oder auch bei Kaninchen Xanthin im Harne auf. Adenin verlässt den Organismus grösstentheils unzersetzt.

Nach Verfütterung von Phenetol tritt ein Derivat des Hydrochinons, die Chinacetonsäure im Harne auf, $C_6H_4 \begin{matrix} OC_2H_9O_6 \\ O.C_6H_9O_6 \end{matrix}$. Santonin $C_{15}H_{18}O_3$ ist das Lakton der Santoninsäure und gehört zu den Derivaten des Hexahydronaphthalins. Im Harne tritt Santogenin auf $C_{30}H_{36}O_9$. Durch Behandlung mit Laugen geht das Santogenin unter Wasseraufnahme in die zweibasische Santogeninsäure über, als deren Anhydrid es erscheint. Santogenin scheint das Trioxyderivat eines polymeren Santonins zu sein.

Für das Verhalten der Diazoverbindungen im Stoffwechsel möge die einfachste, das Diazobenzol als Beispiel dienen. In das Blut, eingeführt, spaltet Diazobenzol gasförmigen Stickstoff daselbst ab. Die übrigen Produkte waren nicht zu fassen. Per os eingeführt entsteht Phenol, welches wohl schon zum Theil im Magen gebildet wird.

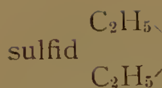
Das im faulen Käse gefundene Tyrotoxikon ist wahrscheinlich Diazobenzolbutyrat, es macht Erbrechen, beschleunigten Puls, grosse Prostration und Stupor.

Piperazin $HN \begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix} NH$ passirt den Organismus unverändert, die Hauptmenge wird sehr rasch durch den Harn ausgeschieden, der Rest aber langsam. Bei einmaliger Gabe von 3 g beim Menschen konnte man noch nach sechs Tagen Piperazin im Harne nachweisen. Auch die Kampfersäuren gehen zum Theil unverändert durch den Harn durch.

Von grösserem pharmakologischem Interesse ist das Verhalten der Halogenadditions- und Substitutionsprodukte. Die Halogenderivate der

aliphatischen Reihe zerfallen zumeist im Organismus unter Abgabe von Halogen an Alkalien, wenigstens zum Theil, in der aromatischen Reihe verhält sich hingegen kernsubstituirtes Halogen ungemein resistent und trotz vielfacher Veränderungen an dem eingeführten Körper bleibt das kernsubstituirte Halogen unverändert. Während also in der aliphatischen Reihe die Halogensubstitutionsprodukte in der Weise gespalten werden, dass wir die entsprechende Halogenalkalien im Harn fassen können, sind wir nicht in der Lage, das in aromatischen Verbindungen substituirte Halogen nach Verfütterung letzterer an Alkalien gebunden im Harne wieder aufzufinden. Wenn wir Monobromessigsäure, Dibromessigsäure und Tribromessigsäure verfüttern, so können wir jeweilig Bromalkali im Harn finden. Bei Verfütterung von Monobrombenzoesäure und Monobrombenzol können wir dies nicht. Von grösserem Interesse ist noch das chemische Verhalten der geschwefelten Verbindungen im Organismus. Wir haben gesehen, dass der Organismus behufs Entgiftung zweierlei Synthesen mit geschwefelten Säuren vornimmt. Einerseits lagert er an die toxisch wirkenden Phenole und verwandte Verbindungen Schwefelsäure an und bildet Aetherschwefelsäuren. Andererseits kann er aus den giftigen Nitrilen im Organismus Rhodanwasserstoff erzeugen, welcher weitaus weniger giftig ist. Der Körper kann aus Acetonitril, Propio-, Butyro-, Capronitril, welche alle heftige Gifte sind, eine weniger giftige Rhodanwasserstoffverbindung erzeugen, und zwar durch Paarung mit der Sulfhydrylgruppe. Während die durch Oxydation des Eiweissschwefels entstehende Schwefelsäure zu der ersteren Art von Synthesen verwandelt wird, wird bei der entgiftenden Synthese mit der Sulfhydrylgruppe direkt diejenige Eiweissgruppe in Anspruch genommen, welche den bleischwärzenden Schwefel führt (Cystingruppe). Für das Verhalten der geschwefelten Verbindungen mögen folgende Beispiele ein Bild geben. Die Sulfoessigsäure wird im Organismus gar nicht angegriffen, das Taurin geht in Taurokarbaminsäure über*), ebenso geht die Sulfanilsäure $C_6H_4.(SO_3H).NH_2$ zum Theil in Sulfanilkarbaminsäure über, zum Theil geht sie unverändert durch den Harn durch. Die Xanthogensäure wird nach Lewin gerade auf in Schwefelkohlenstoff und Alkohol gespalten. Aethylmercaptol und Thiophen werden nicht zu Schwefelsäure oxydirt. Diese Verbindung enthält aber zweiwertigen Schwefel, wovon jede Affinität durch Kohlenstoff gesättigt ist. Aehnlich verhält sich Aethyl-

*) Der Organismus des Kaninchens kann Taurin völlig zur Verbrennung bringen.

sulfid  $\begin{matrix}C_2H_5\\C_2H_5\end{matrix}\!>S$, doch schützt diese Konstitution nicht alle Körper vor der Oxydation zu Schwefelsäure. So bewirkt Karbaminthiosäureäthylester $NH_2.CS.OC_2H_5$ und Karbaminthioglykolsäure $NH_2.CO.SCH_2.COOH$ eine Vermehrung der Schwefelsäure im Harne. Die Karbaminthioglykolsäure spaltet sich wahrscheinlich im Magen zu Thioglykolsäure $SH.CH_2.COOH$, welche zu Schwefelsäure oxydirt wird, auch bei subkutaner Einverleibung des Kalisalzes erscheint der grösste Theil des Schwefels dieser Substanz in Form von Schwefelsäure im Harn, wahrscheinlich ist die Ursache, dass dieser Körper im Organismus oxydirt wird, darin zu suchen, dass der Schwefel derselben in der SH-Form enthalten ist: auch im Eiweiss wird vor allem die Gruppe SH zu Schwefelsäure oxydirt. Von folgenden untersuchten Schwefelverbindungen, Sulfid, Sulfon, Mercaptal, Thioaldehyd wird nur bei den Thiosäuren nach Smith beim Durchgange durch den Organismus der Schwefel vornehmlich zu Schwefelsäure oxydirt. Nach Lusini wird Sulfaldehyd, Thialdin und Karbolthialdin durch die Nieren in Form präformirter und Aetherschwefelsäure ausgeschieden. Auch die Sulfonsäure ergab nach Untersuchungen Salkowski's keine Vermehrung der Schwefelsäure mit Ausnahme der Isäthionsäure (Oxyäthylsulfonsäure), welche allerdings eine Ausnahmestelle einnimmt; für die Mercaptane wird es wahrscheinlich, dass sie nicht so leicht zu Schwefelsäure oxydirt werden würden, da sie zunächst in die sehr beständige Sulfonsäure übergehen können. Doch bestätigen die Versuche von Smith diese Voraussetzung nicht, da nach Einführung von Methylmercaptan und Aethylmercaptan der grösste Theil des Schwefels in Form von Schwefelsäure im Harn auftritt. Das Thiophen wird zu Thiophensäure oxydirt, ohne dass der Schwefel angegriffen wird; hingegen geht das Methylthiophen (Thiotolen $C_4H_3S.CH_3$) nur in minimalen Mengen in Thiophensäure über und aus dem grössten Theil entstehen unbekannte und nicht fassbare Verbindungen. Kaninchen gehen aber nach subkutaner Einspritzung von 1 g Thiotolen zu Grunde.

Ueber das Verhalten des Tannins im Organismus gehen die Ansichten noch sehr auseinander. Harnack fand, dass der grösste Theil der Gallussäure nach arzneilichen Gaben von Tannin mit den Fäkalien ausgeschieden wird und dass im Harn nur wenig Gallussäure ist. Bei Fütterung grösserer Menge Tannin geht ein Theil in den Harn über, bei Fütterung von Tannin in nicht sicher nachweisbarer Menge, hingegen nach Einführung von Alkalitannatlösung. Nach Mörner wird die

Gallussäure zum grössten Theil im Organismus oxydirt, ein Theil tritt als unveränderte Gallussäure im Harne auf. Er findet stets relativ und absolut mehr Gallussäure bei Gallussäurefütterung, als bei Gerbsäurefütterung, da die Gallussäure keine unlösliche Verbindungen mit Eiweiss etc. eingeht und so rasch und ungehindert resorbirt werden kann. Rost leugnet das Auftreten von Gerbsäure im Harne nach ihrer Verfütterung, während Lewin und Stockmann es behaupten, was Harnack durch individuelle Verschiedenheiten zu erklären versucht. Nach Straub kann man auch nach Verfütterung von Hamamelitannin im Harne nur Gallussäure nachweisen, unverändertes Tannin nur dann, wenn man es intravenös injicirt. Die Aetherschwefelsäuren sind nach Eingabe von Tannin stets vermehrt.

Harzbestandtheile können mehr oder minder unverändert in den Harn übergehen: so fand Stoppmann nach Verabreichung grosser Mengen von Perubalsam, Storax, Benzoe und Tolubalsam reichlich Harzbestandtheile im Harne, welche durch Säurezusatz ausfallen.

Nach Grisson verhalten sich die Glykoside im Thierkörper folgendermassen: Amygdalin wird weder durch Verdauungsenzyme, noch Organe zerlegt. Hefe und Invertin spalten es nicht, wohl aber Fäulniss. Amygdalin wirkt nur dadurch giftig, dass es durch die Fäulnissprocesse im Dünndarm gespalten wird. Salicin und Helicin verhalten sich wie Amygdalin, Leber und Niere können sie nicht spalten. Arbutin verhält sich ebenso, Leber und Niere nicht, aber Muskeln und Blut zeigten eine spaltende Wirkung, die, wie es scheint, nur an die lebende Zelle gebunden ist.

Die Ester verhalten sich so im Organismus, dass sie meist im Darmkanale durch das verseifende Enzym des Pankreas sowie durch die Bakterienthätigkeit in ihre Komponenten gespalten werden. Wegen ihrer schweren Löslichkeit werden sie als solche kaum resorbirt.

Nach Einnahme von Salol zum Beispiel findet die Ausscheidung von Salicylsäure im Harne langsamer statt, als nach Einnahme von Salicylsäure selbst. Das Distearylsalicylglycerid ($C_{46}H_{80}O_7$), durch Erhitzen von Salicylsäuredichlorhydrinester mit stearinsaurem Silber dargestellt, wird im Organismus im Gegensatze zum Trisalicylglycerid fast vollständig resorbirt. Die Salicylsäure wird nach Aufnahme dieser Verbindung viel langsamer ausgeschieden, als nach Einverleibung von Natriumsalicylat.

Man kann daher die wirksamen Säuren und Alkohole (Phenole) in Form von Estern geben, um die Einwirkung zu protrahiren, da ja der Ester sich erst langsam in seine Komponenten im Darme zerlegt

und diese dann erst successive resorbirt werden. Das Verhalten der Phosphorsäurephenylester im Organismus zeigt, dass bei diesen nur eine Phenolgruppe abgespalten wird, der Grund liegt wohl darin, dass das primäre Spaltungsprodukt die Diphenylphosphorsäure als gepaarte Säure keiner weiteren Veränderung im Organismus mehr unterliegt.

Es wird nämlich das von Autenrieth dargestellte Triphenylphosphat $PO(OC_6H_5)_3$ in Phenol und Diphenylphosphorsäure $PO(OC_6H_5)_2.OH$ gespalten. Bei grösseren Dosen bleibt aber eine erhebliche Menge der Triverbindung unresorbirt. Analog mit dem Triphenylphosphat verhält sich das Tri-p-chlorphenylphosphat $PO(OC_6H_4C_1)_3$, im Harne tritt die Di-p-chlorphenylphosphorsäure auf.

Wir sehen bei den verschiedenen Veränderungen, welche die chemischen Substanzen im Organismus erleiden, dass es sich in erster Linie darum handelt, eine Reihe von diesen durch verschiedenartige Processe in unwirksame und unschädliche Körper zu verwandeln. Insbesondere ein Vorgang verdient für den Pharmakologen ein grosses Interesse: Das Bestreben des Organismus, eine wirksame Substanz in eine S ä u r e zu verwandeln. Die so durch Paarung oder Oxydation entstandene Säure verhält sich nun den Einflüssen des Organismus gegenüber ungemein resistent und diese Resistenz bewirkt auch, dass das Stoffwechselprodukt der wirksamen Substanz, die gebildete Säure, ein ganz unwirksamer Körper ist. Dieses Verleihen saurer Eigenschaften seitens des Organismus an giftige Körper ist von fundamentaler Bedeutung für die Arzneimitteisynthese.

Specieller Theil.

I. Kapitel.

Allgemeine Methoden um aus bekannten wirksamen Körpern, Körper mit gleicher physiologischer Wirkung aufzubauen, denen aber bestimmte unangenehme Nebenwirkungen fehlen.

I. Das Salol-Princip. Nencki war der erste, welcher darauf hingewiesen, dass es gelingt die ätzenden Nebenwirkungen der Phenole sowie der aromatischen Säuren auf die Weise aufzuheben, dass statt des Phenols oder statt der Säuren ein neutraler Ester in den Organismus eingeführt wird, der durch das Ester verseifende Enzym im Darme zerlegt wird und so langsam und fortlaufend die in kleinen Mengen abgespaltenen wirksamen Komponenten zur Wirkung gelangen lässt. Es werden entweder aromatische Säuren und Phenole unter Anwendung von Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Phosgengas oder ähnlich wirkenden Kondensationsmitteln in Ester verwandelt, wobei dann beide Komponenten als wirksam anzusehen sind; oder es werden solche unlösliche, geschmacklose und nicht ätzende Verbindungen dargestellt, indem die ganz ungiftige und an und für sich wenig wirksam Benzoesäure mit dem Phenol einen neutralen Ester bildet. Die Darstellung dieser Benzoylverbindung, welche relativ wenig in der Therapie Eingang gefunden hat, geschieht entweder durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf das Alkalisalz des betreffenden Phenols oder nach der Baumann-Schotten-Methode durch Behandlung der alkalischen Phenollössung mit Benzoyl-

chlorid in der Kälte. Handelt es sich nur darum, aus einem Phenol nach dem Salolprincip einen nicht ätzenden, geschmacklosen Körper zu erhalten, so ist es nicht nothwendig, eine wirksame Säure in die Verbindung einzuführen, sondern mit viel grösserem Vortheil bedient man sich zu diesem Zwecke der Einführung von fetten Säureradikalen, insbesonders aber der Einführung von Kohlensäure oder Karbaminsäure in das Hydroxyl. Das Verestern mit Kohlensäure geschieht in der Weise, dass man auf das Phenol oder auf dessen Salz Phosgengas oder eine Lösung desselben einwirken lässt. Die Darstellung der Karbaminsäure-Ester kann man auf zweierlei Weise bewerkstelligen. Entweder lässt man Chlorkohlensäureamid mit dem Phenol reagiren, oder man lässt vorerst ein Molekül Phosgen mit einem Moleküle der hydroxylhaltigen Substanz reagiren und hierauf auf das entstandene Produkt Ammoniak einwirken. Die so erhaltenen Produkte sind feste, wasserlösliche Substanzen. Will man zu flüssigen gelangen, so eignet sich dazu die Behandlung der Phenole mit Chlorameisensäureester oder analogen Verbindungen, wodann man die meist flüssigen Alkylkohlensäureester erhält. Die gleichen Reaktionen, wie sie hier besprochen wurden, lassen sich auch dazu verwenden, um unlösliche, geschmacklose Verbindungen der bitter oder schlecht schmeckenden Alkaloide, wie etwa des Chinins, zu erhalten, aber in diesem Falle sind die Alkylkohlensäure-Verbindungen ebenfalls feste Körper.

II. Um die **Aetzwirkung** sowie den schlechten Geschmack einer Reihe von Verbindungen zu coupiren, wendet man sehr häufig, insbesondere für Metalle, die Bindung an Eiweisskörper, oder deren Derivate an Leim, Kohlehydrate oder ähnliche Substanzen an. Auf diese Weise gelangt man zu wasserunlöslichen Verbindungen der Gerbsäure, wo die Gerbsäure erst im Darmkanal als gerbsaures Alkali abgespalten wird. Man gelangt zu geschmacklosen, weil unlöslichen Verbindungen der Alkaloide. Ferner gelingt es die Aetzwirkung der Metalle in der Weise auszuschliessen, dass man die Metalle den Eiweisskörpern substituirt, so zwar, dass die Metalle durch die gewöhnlichen Reagenzien nicht mehr nachgewiesen werden können. Es gelingt auf diese Weise, die Wirkung der Metalle, wie des Silbers, des Quecksilbers, des Eisens frei von der ihnen zukommenden Aetzwirkung zur Geltung zu bringen. Wenn man freilich wie bei den Silberpräparaten auch die Aetzwirkung als therapeutisches Agens benöthigt, so muss man wiederum zu den anorganischen Metallverbindungen zurückgreifen.

III. Reaktionen mit Formaldehyd. Zwei Umstände haben die ungemein grosse Anzahl von Formaldehyd-Verbindungen, welche gegen-

wärtig therapeutisch angewendet werden, begünstigt. Die Erkenntnis von der ungemein grossen Reaktionsfähigkeit dieses einfachsten Aldehyds hat eine grosse Anzahl von Versuchen gezeitigt, Methylen- statt Alkyl- oder Acidyl-Gruppen in ersetzbare Wasserstoffe einzuführen, anderseits hat die grosse antiseptische Wirkung des Formaldehyds und die steigende Erkenntniss derselben zu Versuchen ermuntert, Präparate darzustellen, aus denen sich langsam unter verschiedenerlei Einwirkungen in kleinen Mengen der wirksame Formaldehyd entbindet. Durch die Wechselwirkung von Formaldehyd und hydroxylhaltigen Körpern bei Gegenwart von starker Salzsäure, kann man ebenso zu geschmacklosen Derivaten, oft auch zu unlöslichen gelangen, wie nach den oben besprochenen Methoden. Diese Verdeckung der Hydroxyle geschieht hier durch Bildung von Methylenderivaten der wirksamen Körper. Ebenso gelingt es durch Einwirkung von Formaldehyd basische Reste festzulegen, doch stehen die so erhaltenen Derivate weit hinter den durch Einführung von Säureradikalen in die Wasserstoffe der basischen Reste erhaltenen zurück, wenn man diese Reaktion vom Standpunkte der Entgiftung der zugrundeliegenden Base betrachtet.

IV. Einführung von Säureradikalen in Wasserstoffatome des basischen Restes. Zur Einführung gelangen fette, oder aromatische Radikale. Beide verringern die Giftigkeit, indem sie eine höhere chemische Stabilität schaffen, so dass die wirksame Base vom Organismus erst langsam aus dieser säureamidartigen Verbindung herausgespalten werden muss. Handelt es sich um Amidogruppen mit zwei ersetzbaren Wasserstoffen, so ist es Regel, dass schon der Ersatz von einem Wasserstoff durch ein fettes Säureradikal eine wesentliche Entgiftung hervorruft. Die Einführung eines zweiten Radikales zum Ersatz des zweiten Wasserstoffes ist deshalb schwierig, weil das zweite fette Säureradikal im allgemeinen schon durch blosses Wasser abgespalten wird und man so wieder zu einer Monoacidyl-Verbindung gelangt. Anderseits ist die Einführung eines zweiten Säureradikales auch überflüssig, weil die unwesentlich eintretende Entgiftung durch die überaus leichte Verseifung der zweiten Säuregruppe illusorisch gemacht wird. Zur Einführung fetter Säureradikale in die ersetzbaren Wasserstoffe der Amidreste eignet sich in erster Linie die Essigsäure, die anderen Glieder der Fettsäurereihe haben durchaus vor der Essigsäure keine Vorzüge. Statt der Essigsäure bedient man sich noch in einzelnen Fällen mit Vortheil der gewöhnlichen Gährungsmilchsäure, doch haben die so erhaltenen Derivate vor den Acetylderivaten den Nachtheil, schon durch die blosse Einwirkung der Salzsäure des Magensaftes aufgespalten

zu werden. Die Methodik der Einführung der Säureradikale ist mannigfaltig. Entweder schüttelt man die wässerigen Lösungen der Base mit Essigsäureanhydrid oder man acetylirt durch Kochen mit Essigsäure und essigsaurem Natron oder auch mit Acetylchlorid. Die schwere Löslichkeit dieser Derivate in Wasser ermöglicht ihre leichte Isolirung und Reinigung. Der Ersatz der Wasserstoffe im basischen Reste durch Radikale von aromatischen Säuren, von denen in erster Linie Benzoesäure und Salicylsäure mit Vorliebe gewählt werden, hat gegenüber der Einführung von fetten Radikalen den Nachtheil, dass die so dargestellten Verbindungen eine ungemein grosse Resistenz dem Organismus gegenüber zeigen, meist ganz unlöslich sind, so dass sie in vielen Fällen wegen ihrer schweren Spaltbarkeit, ganz unwirksam oder wenig wirksam sich erweisen. In gleicher Weise kann der Ersatz von Wasserstoffen in basischen Resten in der Weise vorgenommen werden, dass man einen fetten oder aromatischen Aldehyd mit der Amidogruppe bei Gegenwart eines Kondensationsmittels in Wechselwirkung treten lässt. Auch hier hat der Eintritt eines aromatischen Radikales eine solche Stabilität der entstandenen Verbindung zur Folge, dass man zu physiologisch unwirksamen oder wenig wirksamen Substanzen gelangt. Die eintretenden fetten Säureradikale (die Milchsäure vielleicht ausgenommen) sind an und für sich unwirksam, während die eintretenden aromatischen, insbesondere die Salicylsäure, bei antipyretischen Mitteln sich an der Wirkung stark betheiligen können. Das Salicylradikal wird wegen seiner specifischen Wirkung bei Rheumatismus und wegen seiner antifebrilen Wirkung eingeführt.

V. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffatome der Amidogruppe. Während der Eintritt von Säureradikalen in die Amidogruppe nur eine Verlangsamung der Wirkung der Basen bedingt, und auf diese Weise eine Entgiftung zuwegegebracht wird, ohne dass an dem physiologischen Grundcharakter etwas sich geändert hätte, macht der Ersatz von Wasserstoffen des Amidrestes durch Alkylradikale öfters eine völlige Aenderung der Wirkung, indem nicht mehr die physiologische Wirkung der Base allein zur Geltung kommt, sondern auch die Alkylgruppen als das Wirksame zu betrachten sind. Hierbei kann die Giftigkeit der Substanz auch ansteigen und eine Verschiebung der Wirkungsart eintreten.

Die Alkylgruppen entfalten nach dem ihnen eigenen Grundcharakter wesentlich narkotische Effekte.

VI. Einführung von Säure-Radikalen in die Hydroxyle von Basen. Während der Ersatz von Wasserstoffen durch saure Reste

eine Entgiftung der zugrundeliegenden Verbindungen zur Folge hat, verhält es sich ganz anders, wenn man den Wasserstoff eines Hydroxyls in einer Base durch Säureradikale ersetzt. Hierdurch wird oft die Giftigkeit erheblich erhöht. Der physiologische Grundcharakter der Base kann hierbei die eingreifendsten Veränderungen erleiden. Diese Veränderungen hängen mit der Konstitution des eintretenden Radikales wesentlich zusammen. Es macht einen bedeutenden physiologischen Unterschied, ob der eintretende Säurerest ein fetter oder ein aromatischer ist. Es kann ferner auch der Bau und insbesondere die Anwesenheit einer Hydroxylgruppe im aromatischen Säurerest von entscheidender Bedeutung für die Wirkung der neu entstehenden Verbindung sein. Es muss daher von einem planlosen Einführen von Säureradikalen in die Hydroxylgruppen von Basen auf das entschiedenste gewarnt werden. Man kann auf diese Weise von der falschen Voraussetzung ausgehend, dass man zu einer weniger giftigen Substanz, wie beim Ersatz von Wasserstoff im Amidrest der Basen, gelangen wird, zu höchst giftigen Verbindungen kommen, wofür Beispiele im Kapitel Alkaloide nachzulesen sind.

VII. Einführung von Alkylresten in die Wasserstoffe der Hydroxylgruppen. Der Eintritt von Alkylresten erzeugt in erster Linie unabhängig von der specifischen Wirkung des eintretenden Alkylrestes eine erhöhte Stabilität der Substanz, da die Alkyloxygruppen viel schwieriger den Einflüssen des Organismus unterliegen wie die Hydroxylgruppen in einer analogen Verbindung. Es entfaltet aber die eintretende Alkylgruppe, insbesondere aber die Aethylgruppe, eine meist narkotische Wirkung. Diese narkotische Wirkung ist unabhängig von dem übrigen Baue der Substanzen. Sie ist die specifische Wirkung der Aethylgruppe selbst. In geringerem Maasse als die Aethylgruppe äussert die Methylgruppe narkotische Wirkung und man wird immer vorziehen, wenn man Alkylgruppen in Hydroxyle einführt, um neue wirksame Substanzen zu erhalten, Aethylgruppen einzuführen, weil gerade diese die so oft erwünschte analgetische und narkotische Wirkung durch ihren Eintritt in die Verbindung derselben verleihen. Die höheren aliphatischen Alkylreste werden nur selten verwendet, da ihr Eintritt gegenüber dem Eintritte der Aethyl- oder Methylgruppe keine Vortheile bringt. Von aromatischen Alkoholen hat man insbesondere die Einführung des Restes des Benzylalkoholes in den Hydroxylwasserstoff des öftern versucht, ohne auf diese Weise den aliphatischen Verbindungen gegenüber wirksamere oder aus anderen Gründen vortheilhaftere Substanzen zu erzielen.

VIII. Wasserlöslichmachen von Arzneimitteln. Eine sehr beliebte und mit sehr geringem Verständnis der pharmakodynamischen Wirkung ausgeführte Art an und für sich in Wasser unlösliche Körper wasserlöslich zu machen und so deren Gebrauch oder deren Resorption zu erleichtern, ist die Methode, Körper dieser Art in Säuren umzuwandeln, die entweder als solche oder als entsprechende Alkalisalze wasserlöslich sind. Man vergass nur immer hierbei, dass die Einführung einer negativen Gruppe entweder eine völlige Vernichtung der pharmakologischen Eigenschaften bewirke oder eine ganz wesentliche Abschwächung derselben zur Folge hat. Man vergass, dass man der meist unnöthigen Wasserlöslichkeit zuliebe, die physiologische Wirkung, auf die es doch in erster Linie ankommen muss, zum Opfer brachte.

Die verbreitetste, weil technisch billigste Art ist, aus den wirksamen Substanzen die entsprechenden Sulfosäuren darzustellen. Man erhält auf diese Weise meist sehr leicht, entweder schon durch blosse Einwirkung von konzentrirter Schwefelsäure bei niedrigen Temperaturen oder von anhydridhältiger Schwefelsäure Sulfosäuren, die für sich sowie deren Alkalisalze löslich sind. Eine weitere Art ist die Darstellung von Karbonsäuren, deren Salze wasserlöslich sind. Die letztere Methode wird hauptsächlich in der Phenolgruppe angewendet, wo man entweder unwirksame Substanzen oder weniger giftige erhält und wenn sie wirksam bleiben, in ihrer Wirkurg von der Muttersubstanz beträchtlich differiren können. (Beispiel: Phenol und Salicylsäure.)

Eine Methode, wasserlösliche Substanzen zu erhalten, ohne die Wirkung zu beeinträchtigen, ist die Einführung einer Amidogruppe oder einer Glykokollgruppe in die Verbindung, wodann man lösliche Chlorhydrate dieser Derivate erhält. Die physiologische Wirkung der zu Grunde liegenden Verbindungen wird hierbei gar nicht oder nur unwesentlich verändert.

IX. Einführung von Halogen oder Schwefel. Eine ungemein verbreitete Art, sogenannte neue Heilmittel darzustellen, ist, in schon bekannte Körper von verschiedensten physiologischen Wirkungen planlos Halogen insbesondere aber Brom und Jod einzuführen. Man erhält im allgemeinen bei Einführung von Chlor in aliphatische Verbindungen mehr oder minder stark narkotisch wirkende Körper, bei Einführung von Chlor in aromatische, stärker antiseptisch wirkende Substanzen als die Muttersubstanz. Man muss bei dem Endprodukte besonders auf die eventuellen Aetzwirkungen achten. Die Einführung von Brom in aliphatische Substanzen bringt meist ähnliche Effekte wie das Chlor zuwege, anderseits nähern sich die antiseptischen Wirkungen dieser

Substanzen schon den Jodderivaten. Die Einführung von Brom in aromatische Substanzen erhöht deren antiseptische Effekte, besitzt aber keine Vortheile vor den Jodpräparaten, es sei denn, dass sich die Bromderivate technisch billiger darstellen lassen. Die Einführung von Jod in aliphatische und aromische Verbindungen verleiht denselben wesentlich antiseptische, resorptionsbefördernde und granulationsanregende Wirkung. Es ist hierbei keineswegs von Vortheil, wenn die neue Verbindung das Jod sehr rasch abspaltet, anderseits ist es aber zwecklos, Jod in Verbindungen einzuführen, aus denen es der Organismus unter keinerlei Umständen wieder frei machen und zur Wirkung bringen kann.

Die Einführung von Schwefel geschieht mit Vorliebe, um antiseptisch wirkende oder resorptionsbefördernde Eigenschaften den neu entstehenden Verbindungen zu verleihen. Doch stehen in Bezug auf die antiseptische Wirkung die Schwefelverbindungen den analog gebauten Jodverbindungen wesentlich nach. Eine Reihe von schwefelhaltigen Verbindungen, die durch Schmelzen mit Schwefel oder durch Schwefeln mittels eines Ueberträgers dargestellt sind, wurden in der Absicht, dem Ichthyol analog wirkende Substanzen künstlich zu gewinnen, präparirt. Hierbei werden Kohlenwasserstoffe verschiedenster Provenienz, insbesonders ungesättigte, mit Schwefel behandelt. Anderseits gelingt es leicht, Schwefel durch Verschmelzen mit Substanzen, die eine doppelte Bildung enthalten, in diese einzuverleiben. Doch zeigen Körper der letzteren Art keine dem Ichtyol analogen physiologischen Eigenschaften.

X. Darstellung von verschiedenen Salzen wirksamer Säuren oder wirksamer Basen, insbesonders von Metallen. Hier wächst die Variationsmöglichkeit thatsächlich fast ins Unendliche und wer die Verbindung verschiedenster Art, die so dargestellt wurden, für neue Arzneimittel ansieht, hat vollauf Gelegenheit, sich über die Hochfluth neuer Mittel zu beklagen. Wer aber einsieht, dass hier nicht die wirksame Substanz, sondern der meist unwirksame Antheil der Verbindung in verschiedenster, sehr häufig auch zweckloser Weise, variirt wird, wird Verbindungen dieser Art keineswegs als etwas Neues anzusehen in der Lage sein.

XI. Kombination zweier wirksamer Substanzen. Bei dieser Art, neue Körper darzustellen, werden zwei meist ganz ähnlich wirkende Körper, etwa zwei antipyretische Mittel, wie Salicylsäure und Antipyrin, oder zwei Schlafmittel, wie Amylenhydrat und Chloralhydrat in chemische Wechselwirkung gebracht, ohne dass die entstehenden Ver-

bindungen andere physiologische Eigenschaften hätten, als etwa ein Gemenge der beiden Substanzen. Anderseits wurde versucht, zwei verschiedenartig wirkende Körper zu kombiniren, eine Variationsmöglichkeit, die natürlich sehr gross, ohne aber bislang therapeutisch etwas Neues geliefert zu haben.

* * *

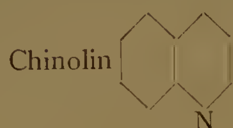
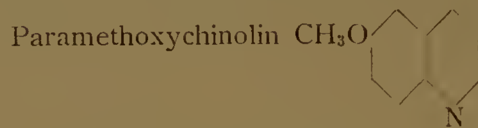
Wenn man die angeführten Variationsmöglichkeiten sich vor Augen hält und weiter berücksichtigt, dass man in den meisten Substanzen eine für die Grundwirkung unwesentliche Gruppe chemisch unzähligemal variiren kann, so wird es klar wie eine Hochfluth von sogenannten neuen Arzneimitteln möglich ist, ohne dass neue Körper mit neuen Wirkungen geschaffen werden. Jeder neue Körper schafft wieder eine Reihe von Variationen, aber im Konkurrenzkampfe siegt doch nur das geeignetste und technisch billigste Präparat.

II. Kapitel.

Antipyretica.

Die synthetische Arzneimittelchemie hat auf dem Gebiete der antipyretischen Mittel, sowie der Schlafmittel ihre grössten Triumphe gefeiert. Eine grosse Reihe neuer Körper wurden geschaffen, von denen einige in den dauernden Besitzstand der Heilkunde übergegangen sind. Aber die grosse Verbreitung verdanken die moderne Antipyretica nicht so sehr ihrer Temperatur herabsetzenden Wirkung als vielmehr ihren vortrefflichen Nebenwirkungen auf das Nervensystem, vor allem der besonderen schmerzstillenden Funktion. Die ursprünglich treibende Idee der Synthetiker war, die Resultate der Erforschung der Konstitution des Chinins in der Weise zu verwerthen, dass man neue, dem Chinin, soweit seine Konstitution bekannt, oder wie damals seine Konstitution aufgefasst wurde, analoge Körper aufbaue. Die Anschauungen über den Bau des Chinins waren zu jener Zeit unrichtig und auf Grund dieser unrichtigen Anschauungen über den Aufbau des Chinins gelangte man zu synthetischen Körpern, welche vom Chinin in ihrer Wirkung sich wesentlich verschieden verhielten, die wohl Antipyretica waren, aber aus Gründen, die ausserhalb der Analogie mit dem Chinin liegen. Der grossen Reihe künstlicher Fiebermittel, welche alle das Chinin ersetzen sollten, mangelt eine, und zwar die wichtigste Funktion des Chinins, nämlich die specifische Wirkung bei der Malaria. Das Chinin unterscheidet sich von dem ihm nahe verwandten Chinaalkaloide Cinchonin durch das Vorhandensein einer Methoxygruppe in der Parastellung, aber das Cinchonin ist ein weit weniger wirksamer Körper, so dass die Anwesenheit der Paramethoxygruppe jene intensive Wirkung des Chinins auf das Fieber und seine specifische Wirkung bei der

Malaria bedingt. Schmilzt man Cinchonin und Chinin mit Kali, so erhält man im ersteren Falle Chinolin, im letzteren Falle Paramethoxychinolin.

Chinolin  Paramethoxychinolin CH_3O 

Der Reichthum des Chinins an Wasserstoffatomen führte zu der Vermuthung, dass in demselben das Chinolin als Tetrahydrochinolin enthalten sei, eine Vermuthung, die sich als irrthümlich erwies.

Das Chinolin selbst hat nach den Untersuchungen von Donath antiseptische, antizymotische und antipyretische Eigenschaften, aber es erregt sehr bald schon in relativ kleinen Dosen Kollaps und seine hochgradige Giftigkeit verhindert die therapeutische Anwendung auch wenn man statt des salzsauren Chinolins, welches stark hygroskopisch ist, brennend schmeckt und durchdringend riecht, das weinsaure Chinolin benützt. Donath verwendete bei seinen Versuchen Chinolin aus Steinkohlentheer, welches nicht rein ist. Wenn man aber auch, wie es Biach und Loimann gethan haben, synthetisches Chinolin benützt, so kommt man zu den gleichen Resultaten. Das Chinolin erniedrigt wohl die Temperatur, und die Temperaturerniedrigung ist proportional der verabreichten Dosis, aber die Athembewegungen werden verringert und unregelmässig, es treten Kollapserscheinungen auf, die Versuchsthiere gehen unter Erscheinungen des Lungenödems zu Grunde. Eine Zeit lang wurde das Chinolin als Ersatzmittel des Chinins bei Keuchhusten in kleinen Dosen empfohlen. Doch haben die lästigen Nebenwirkungen sehr bald von einer weiteren Anwendung abgeschreckt. Das Chinolin geht nicht als solches in den Harn über, sondern es tritt im Harn eine durch Brom fällbare, noch unbekannte Substanz in reicher Menge auf. Nach Donath ist der im Harn auftretende Körper Pyridinkarbonsäure. Die Pyridinkarbonsäuren wirken alle höchst wahrscheinlich stark antiseptisch. Die Uvitoninsäure

COOH*)

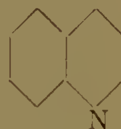
COOH CH₃

N

z. B. die Methylpyridindikarbonsäure, ist nach Böttinger in so hohem Masse antiseptisch, dass sie die Salicylsäure verdrängen würde, wenn man sie nur

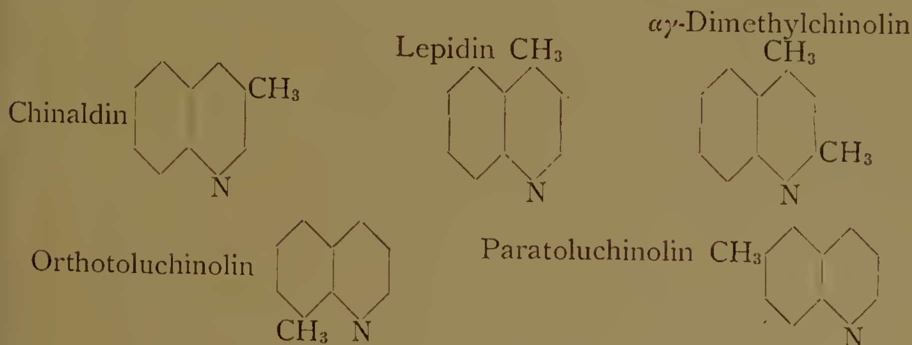
*) Bei der gegenwärtig leichten Möglichkeit billig zur Brenztraubensäure und von dieser mittelst alkohol. Ammoniak zur Uvitoninsäure zu gelangen, wären Versuche in dieser Richtung wohl am Platze.

billiger verschaffen könnte. Die antiseptische Eigenschaft des Chinolins geht nach den Untersuchungen von Rosenthal so weit, dass mit Chinolin vergiftete Thiere nicht faulen. Die chemische Konstitution des Protoplasmas der lebenden Zellen erleidet durch das Chinolin eine wesentliche Aenderung. Es wird die Aufnahme von Sauerstoff und die Erzeugung von Energie vermindert, daher sinkt auch die Wärmeproduktion. Wenn man am Krankenbett die Chinolinwirkung mit der Chininwirkung vergleicht, was ja im Thierversuch nicht so gut geht, so kommt man mit Jaksch zu dem Resultate, dass das Chinolin in Bezug auf seine febrifuge Wirkung schwächer und unzuverlässiger wirkt, als das Chinin. Auf den Krankheitsverlauf hat es gar keinen günstigen Einfluss, bei der Malaria wirkt es überhaupt nicht und die meisten Patienten erbrechen das Mittel. Das Fieber bei Pneumonie wurde vom Chinolin nicht beeinflusst.

Da eine Reihe von Alkaloiden zum Theil Chinolin 

zum Theil Isochinolin 

als Kern besitzen, so wirft sich die Frage auf, ob es einen Unterschied macht, ob sich diese Körper vom Chinolin oder vom Isochinolin ableiten. Die Untersuchungen von Stockmann haben gezeigt, dass Chinolin und Isochinolin beide gleich stark antiseptisch, antipyretisch und auf das Centralnervensystem depressorisch wirken. Auch die Methyljodidderivate beider Körper haben dieselbe Wirkung, nämlich eine paralysierende Wirkung auf die motorischen Nervenendplatten. Stockmann zog auch die Methylderivate des Chinolins in Betracht. Er untersuchte Chinaldin (α-Methylchinolin)



Lepidin (γ-Methylchinolin) dann $\alpha\gamma$-Dimethylchinolin, Orthotoluchinolin, Paratoluchinolin. Das Chinaldin als weinsaures Salz zu Versuchen verwendet, hat eine ähnliche Wirkung wie Chinolin oder Isochinolin, aber

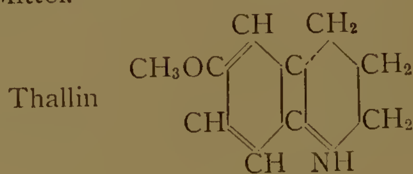
es ist weniger wirksam. Das Dimethylchinolin ist noch weniger wirksam. Es lässt sich daher die Regel aufstellen: Die Substitution von Methylradikalen für Wasserstoffatome in Chinolin wirkt schwächend auf die depressorische Wirkung auf das Nervensystem, d. h., je mehr Wasserstoffatome durch Methylgruppen im Chinolin ersetzt werden, desto schwächer wirkt der substituirte Körper auf das Nervensystem. Es folgt ferner aus den Stockmannschen Untersuchungen, dass es für die physiologische Wirkung eines Chinolins gleichgiltig ist, wo der Stickstoff steht, oder wo die Methylradikale sitzen, dass ferner die Substitution von Methyl für Wasserstoff die Wirkung nur in Bezug auf den Grad ändert, aber nicht in Bezug auf die Art und Weise. Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass es für die physiologische Wirkung der komplexeren Alkaloide gleichgiltig ist, ob das Alkaloid vom Chinolin oder Isochinolin derivirt. Dieses ist für die Synthese von grösster Wichtigkeit, da man immer von dem billigen Chinolin ausgehen kann, und da alle Bemühungen, neue Isochinolinsynthesen für praktische Zwecke zu finden, wohl aus diesem Grunde als überflüssig erscheinen müssen.

Die ursprüngliche Annahme, dass wir im Chinin ein Tetrahydroderivat des Chinolins vor uns haben, führte zu den ersten Versuchen, synthetische, vom Chinolin sich ableitende Antipyretica darzustellen. Es war aber dazu nothwendig, vorerst ein reines Chinolin in der Hand zu haben. Die Reindarstellung des im Steinkohlentheer vorkommenden Chinolins begegnet grossen Schwierigkeiten; namentlich die Trennung von den Homologen lässt sich sehr schwer bewerkstelligen. Diesem Uebelstand wurde durch die synthetische Darstellung des Chinolins abgeholfen. Zur Gewinnung von chemisch reinem Chinolin erhitzt man nach dem amerikanischen Patent von Skraup Glycerin, koncentrirte Schwefelsäure, Nitrobenzol und Anilin, wobei anscheinend Anilin mit dem aus dem Glycerin gebildeten Oxyaldehyd reagirt. Diese Skraup'sche Synthese des Chinolins lässt sich auch übertragen auf die Darstellung von Oxychinolin sowie von Alkyloxychinolin. Es ist nur notwendig, statt des Nitrobenzols bezw. Amidobenzols, Nitrophenol bezw. Amidophenol zu nehmen. Bei der Synthese des Methyläthers des Paraoxychinolins z. B. verwendet man Paraamidoanisol, Paranitroanisol, Glycerin und Schwefelsäure. Die Reaktion ist dieselbe wie bei der Synthese des Chinolins. Aber man bekommt, da man von parasubstituirten Körpern ausgegangen ist, para-substituirte Oxychinoline. Später hat Knueppel die Skraup'sche Chinolinsynthese dahin modifizirt, dass er Arsensäure, Glycerin, koncentrirte Schwefelsäure auf Anilin oder dessen Derivate

einwirken liess; diese Modifikation soll eine bessere Ausbeute bewirken, da die Harzbildung vermieden wird, ferner die Verarbeitung grosser Substanzmengen auf einmal ermöglichen. Das so dargestellte Parachinanisol (Paramethoxychinolin) zeigte nach den Untersuchungen von Jacksch schwach antipyretische Eigenschaften. Es war jedenfalls durch den Eintritt der Paramethoxygruppe die antipyretische Wirkung des Chinolins abgeschwächt worden, eine Erscheinung, der wir später bei der Besprechung des Anilins und des Phenetidins wieder begegnen werden. Es besteht also ein fundamentaler Unterschied zwischen dem Verhältnisse der Wirkungen von Chinin zu Cinchonin und Methoxychinolin zu Chinolin. Beim Chinin verstärkt die Methoxylgruppe die Wirkung gegenüber dem Chinolin, beim Methoxychinolin wird sie dem Chinolin gegenüber abgeschwächt. Der Grund, dass man immer bei Synthesen in der Chinolinreihe vom Methoxychinolin ausgegangen, ist wohl in der Beobachtung von Butlerow zu suchen, welcher ja beim Schmelzen des stark wirkenden Chinins mit Kali Methoxychinolin erhalten, während bei demselben Processe das weniger wirksame Cinchonin Chinolin gab. Wie erwähnt, fasste früher Skraup und mit ihm andere Beobachter das Chinin als ein tetrahydrirtes Chinolinderivat auf. Da das Paramethoxychinolin nur schwach antipyretische Eigenschaften zeigt, so war es wahrscheinlich, dass ein hydrirtes Paramethoxychinolin starke Wirkungen hervorrufen wird. Es gilt nämlich der Lehrsatz, über den das Nähere im Kapitel über Alkaloide nachzulesen ist, dass hydrirte Basen viel energischere Wirkungen als die nicht hydrirten haben. Die Anwesenheit von mehr Atomen Wasserstoff macht den Körper für den Organismus wirkungsfähiger, wie einige Beispiele beweisen sollen. So ist das Pyridin fast gar nicht wirksam, das Piperidin hingegen, das Reduktionsprodukt des Pyridins, ist eine stark wirkende Base. Auch beim Chinolin konnten Bamberger und Längfeld dieselbe Beobachtung machen. Die hydrirten Chinoline wirken im Gegensatz zum Chinolin dem Piperidin ähnlich. Das Dekahydrochinolin z. B. erweist sich schon in kleineren Dosen als Blutgift, wie es überhaupt als sekundäres Amin die für solche charakteristische physiologische Eigenschaften besitzt. Nach den Untersuchungen von Heinz steht das hydrirte Dekahydrochinolin in Bezug auf physiologische Wirkung in denselben Beziehungen zum Chinolin, wie das Piperidin zum Pyridin. Diese vier Körper haben alle gleichartige, wenn auch graduell verschiedene Wirkung. Die nicht hydrirten Basen Pyridin und Chinolin sind in Bezug auf allgemeine Nervenwirkung stärker wirksam als die hydrirten. Ferner machen die nicht hydrirten frühzeitige Herzlähmung,

während die hydrirten Körper das Herz lange intakt lassen. Alle vier Körper zerstören die rothen Blutkörperchen, aber hier die hydrirten weit rascher und intensiver als die nicht hydrirten. Das schwächer hydrirte Hexahydrochinolin nähert sich in seiner Wirkung mehr dem Chinolin als dem Dekahydrochinolin. Nerven- wie Herzwirkungen sind intensiv, die blutschädigende Wirkung schwächer als bei den letzteren, mehr den Wirkungen des Chinolins sich nähernd.

Wenn man nun das schwach wirkende Parachinanisol durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure hydrirt, wie es Skraup gethan, so kommt man zu einem stärker wirkenden Körper, dem Tetrahydrochinanisol, welches Thallin genannt wurde. Die Salze des Thallins sind aber kräftige Antipyretica, wenn auch keine spezifisch (gegen Malaria) wirkenden Mittel.

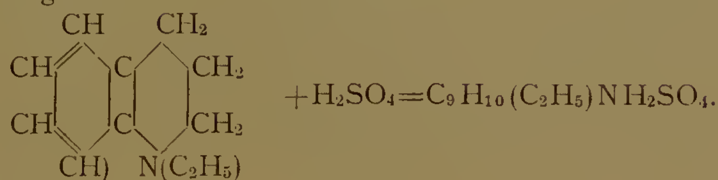
Thallin 

(Das Thallinperjodat, ein Jodadditionsprodukt des Thallins, wurde von Mortimer Granville angeblich mit bestem Resultate bei der Krebsbehandlung verwendet).

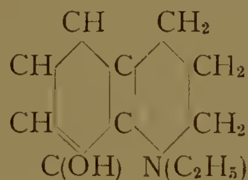
Ausser dem Thallin wurden noch eine Reihe alkylirter bezw. benzoylirter Tetrachinanisole dargestellt, welche sich aber in ihrer Wirkung nicht in der Weise vom Thallin unterschieden, dass sie ihnen vorzuziehen wären. Das Thallin wirkt 4 mal so stark antipyretisch als das Antipyrin. Doch ist die Wirkung nicht andauernd. Die Apyrexie (Entfieberung) dauert nur kurz und das Fieber setzt dann mit Schüttelfrösten wieder ein.

Schon früher hatte Filehne eine Reihe von Chinolinderivaten untersucht und gefunden, dass nur die am Stickstoff alkylirten Tetrahydrochinoline einer weiteren Prüfung am Menschen werth wären. Enthielten diese alkylirten Chinoline Hydroxylgruppen, so trat ihre Wirkung rascher ein, verschwand aber um so plötzlicher. (Eine Analogie mit der rasch verfliegenden antipyretischen Wirkung der hydroxylirten Benzolderivate Phenol, Brenzcatechin etc. ist hier nicht zu verkennen.) Auf Grund dieser Beobachtungen kam es zur Synthese des Kairolins durch Königs und Hoffmann und des Kairins von O. Fischer. Das Kairolin ist Tetrahydrochinolin, welches entweder eine Aethyl- oder eine Methylgruppe am Stickstoff enthält, und zwar das saure

schwefelsaure Salz. Das äthylirte Kairolin wird Kairolin A, das methylirte Kairolin M genannt.

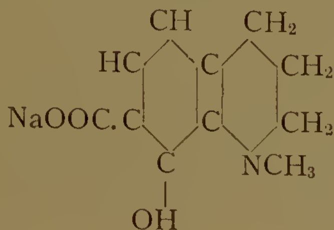


Das Kairin unterscheidet sich vom Kairolin nur durch die Gegenwart eines Hydroxyls, welches den Körper rascher zur Wirkung bringt. Es ist ein Tetrahydroaethyl (oder Methyl) α-Oxychinolin.



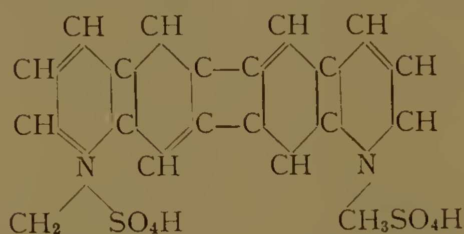
Das Kairin wird nach O. Fischer dargestellt, indem man α-Oxychinolin das durch Schmelzen von α-Chinolinsulfosäure mit Natron oder aus o-Nitrophenol nach der Skraup'schen Synthese erhalten werden kann, reducirt und das gebildete Tetrahydrür mit Jodmethyl auf dem Wasserbade reagiren lässt. Unter heftiger Reaktion bilden sich die jodwasserstoffsauren Salze der tertiären Oxyhydromethylchinoline.

Das Kairin zeigt dieselben unangenehmen Erscheinungen bei der Anwendung am Menschen und hat so gefährliche Nebenwirkungen wie das später von Skraup dargestellte Thallin. Alle diese Körper sind als die ersten Versuche zur Synthese chininartig wirkender Körper zu betrachten, die aber keineswegs die specifische Wirkung des Chinins haben, wie die Darsteller ursprünglich annahmen, sondern nur aus dem Gründen febrifuge Wirkungen zu Eigen besitzen, weil ja Chinolin selbst antipyretisch wirkt und ja alle Benzolderivate die gleiche Eigenschaft zeigen. Aber die bei Verabreichung dieser Mittel am Menschen eintretenden schweren Erscheinungen, sowie die unangenehmen Nebenwirkungen zeigten, dass der Gebrauch dieser Körper zu verlassen sei. An die am Stickstoff methylirten Körper Kairolin und Kairin schliesst sich das von Demme untersuchte methyltrihydroxychinolinkarbonsaure Natron welches schon in kleinen Gaben antiseptisch wirkt.



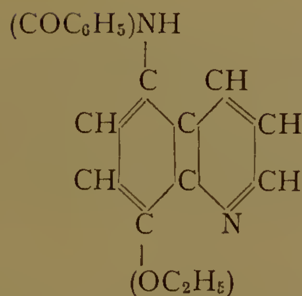
Nach Verfütterung dieser Substanz tritt im Harn Dioxychinolinmethylkarbonsäure auf $C_9H_5COOH(OH)_2NCH_3$. Es wird also beim Passiren des Organismus eine zweite Hydroxylgruppe gebildet, ähnlich wie bei der Oxydation des Phenols zu Brenzkatechin. Der Körper wirkt Blutdruck steigernd und Puls verlangsamend, er erzeugt sehr leicht Kollaps.

Wie die Methylierung des Chinolins am Stickstoff mitunter wirken kann, zeigen die Untersuchungen von Georg Hoppe-Seyler am Chinotoxin. Dieses ist Dichinolindimethylsulfat.



Das Methyliren von Basen am Stickstoff erzeugt wie Brown und Fraser gezeigt haben, meist curareähnliche Wirkung. Jolleyet und Cahours haben schon früher dieselbe Wirkung bei alkylirten Anilinen gefunden. Methyl, Aethyl und Amylanilin lähmen die peripheren Endigungen der motorischen Nerven, ebenso wie die alkylirten Alkaloide. Dieses ist eine allgemeine Eigenschaft der quaternären Ammoniumbasen, aber die Chinolinderivate wirken nicht so. Methyl, Aethyl und Amylchinolin haben keine kurareartige Wirkung. Nur ein Chinolinderivat zeigte nach den Untersuchungen von Bochefontaine diese lähmende Wirkung, nämlich das Oxäthylchinoleinammoniumchlorür. Auch das Chinolin selbst zeigt keine curareartige Wirkung, sondern lähmt das Centralnervensystem. Aber im Chinotoxin muss die curareähnliche Wirkung auf die Methylgruppen am Stickstoff bezogen werden.

Der letzte bedeutendere Versuch von Chinolin zu einem Chininersatzmittel zu gelangen, ist die Darstellung des Analgens und ihm analoger Körper. Diese Synthese ist nach Analogie der Phenacetinidee ausgeführt, mit dem hauptsächlichsten Unterschiede, dass statt des einfachen Benzolrings der Chinolindoppelring der Verbindung zu Grunde liegt. In diesem Falle wird das Chinolin nicht hydrirt, sondern das Orthooxychinolin äthylirt. Stellt man nun die Nitroverbindung und durch Reduktion dieser die Amidoverbindung dieses Aethers dar und ersetzt einen Wasserstoff der Amidogruppe durch Benzoyl — oder Acetyl, — so erhält man diesen Körper. Das im Handel befindliche Analgen (Benzanalgen) ist Orthoäthoxyanamonobenzoylamidochinolin.



Die Acetylverbindung dieses Körpers steht zum Chinolin in demselben Verhältnis, wie das Phenacetin zum Benzol.

Dieser Körper wirkt antipyretisch und auch antineuralgisch, ist aber in Wasser ganz unlöslich, spaltet hingegen seine Benzoylgruppe in der Salzsäure des Magensaftes ab. Seine Unlöslichkeit führte zu vielen Misserfolgen und seine nicht konstante Wirkung verhinderte, trotzdem keine unangenehmen Nebenwirkungen bei der Anwendung desselben zu konstatiren waren, eine Anwendung desselben in der Praxis. Analog diesem Körper wurde das Paraäthoxyacetylamidochinolin aufgebaut, sowie die entsprechende Benzoylverbindung, welche beide Körper antipyretische und antineuralgische Eigenschaften besitzen. Es wurden noch einige Patente eingereicht, denen die Idee zu Grunde liegt, Oxychinolin als Ersatzmittel des Chinins zu verwenden. Einhorn schlug das Paramethoxydioxydihydrochinolin als ein solches Ersatzmittel vor, welches auch bei Malaria wirksam sein soll. Von einer Anwendung dieses Körpers am Krankenbette hat man jedoch nie gehört. Dasselbe Schicksal erfuhren die zwei isomeren Methoxyoxymethyldichinoline, welche aus Metaamidophenylparamethoxychinolin mit Acetessigester erhalten wurden, mit nachträglicher Ueberführung in die Tetrahydroverbindung durch Reduktion. Diese Körper besitzen den bitteren Geschmack des Chinins und sollen angeblich auch die specifische Wirkung desselben gegen Malaria besitzen (?). Aehnliche Ideen, wie sie bei der Darstellung der Antipyretica der Chinolingruppe auftreten, nämlich durch Einführung einer Hydroxylgruppe in Chinolinverbindungen diese im Organismus rascher zur Wirkung zu bringen und hinwiederum die Hydroxylgruppe durch Alkylreste zu decken, um eine Analogie zwischen diesen Körpern und der Paramethoxylgruppe des Chinins, die zur Auslösung der specifischen Wirkung der Cinchoningruppe nothwendig ist, herzustellen, wurden auch, aber gänzlich ohne praktischen Erfolg, auf die verwandten Chinaldine übertragen. Oxyhydrochinaldin und die Methoxy- und Aethoxyderivate desselben wurden dargestellt, ohne je praktische Verwendung zu finden. Es ist von vorneherein klar, dass diesen Körpern

keine Vorzüge vor den hydrirten Chinolinen, die ja so unangenehme Erscheinungen erzeugen, zukommen können.

Da das dem Chinin nahestehende Apochinin ein Derivat des γ-Phenyl-p-Oxychinolins $C_6H_5.C_9H_5(OH)N$ ist, haben Königs und Jaegle das γ-Phenyl-p-Methoxychinaldin und Königs und Meimberg Derivate des γ-Phenylchinaldins dargestellt.

Tappeiner und Grethe untersuchten nun die Einwirkung dieser Substanzen auf niedre Organismen, insbesondere auf Paramaecium caudatum, eine leicht zu züchtende Infusorienart.

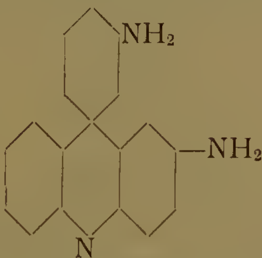
Untersucht man die Einwirkung der beiden Spaltlinge des Chininmoleküls, das Paramethoxy-γ-methylchinolin und das Merochinen in dieser Richtung, so sieht man, dass das Merochinen für diese Mikroorganismen unschädlich ist, während das p-Methoxylepidin wirksam ist, wenn auch bedeutend schwächer, als das Chinin. Auch das Chinolin ist wirksam, das Lepidin (γ-Methylchinolin) steht in der Mitte. So gut wie unwirksam erwies sich das Pyridin. Die Wirkung ist also an den Chinolinkern gebunden und wird durch die Seitenketten Methoxy und Methyl noch verstärkt.

Das γ-Phenylchinolin nun [Formel: Chinolinring mit C_6H_5 und N] und mehrere seiner nächsten Derivate, welche man als Spaltlinge des Chininmoleküls ansehen kann, zeigen eine sehr starke vielfach das Chinin in seiner Wirkung übertreffende Reaktion auf kleinste Lebewesen. Durch den Eintritt von Phenyl in das Chinolin ist also die Wirkung auf Paramäcien erheblich gesteigert worden. Tappeiner schloss aus diesen Versuchen, dass die Beziehungen zwischen der Konstitution des Chinins und seiner Einwirkung auf Infusorien folgende sind.

Die Wirkung geht zum Theil von der im Moleküle enthaltenen Chinolingruppe aus. Der an ihr in der γ-Stellung hängende Atomcomplex vermag dieselbe unter Umständen wesentlich zu verstärken. Ganz losgelöst und in ein Pyridinderivat übergeführt (als Merochinen) ist er wirkungslos, in der noch unbekannten Form, wie er sich im Chinin befindet, verstärkt er die Wirkung erheblich, zur Phenylgruppe zusammengeschlossen (als γ-Phenylchinolin) übertrifft er die Wirkungen des Chinins um das zehnfache.

Die Erfahrung, dass der Eintritt eines Benzolkerns zum Pyridin dem gebildeten Chinolin solche Wirkung verleiht, welche durch Zutritt

eines neuen Phenylrestes noch mehr verstärkt wird, veranlassten Tappeiner Phosphine genannte Farbstoffe zu untersuchen, in denen die Kondensation mit Benzolkernen einen noch höheren Grad erreicht hat. Es wurden untersucht Phosphin (die Amidoverbindung des Phenylacridins) sowie Methyl- und Dimethylphosphin.



Die Wirkung dieser Phosphine auf Paramäcien ist eine erstaunliche und wird von keiner anderen organischen Substanz übertroffen.

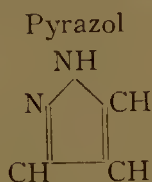
γ-Phenylchinaldin und die Phosphine, welche Substanzen alle antipyretische Eigenschaften zeigten, sollten nun bei dieser intensiven Wirkung auf Infusorien gegen Malaria als Specificum wirken. Die tödtliche Dosis dieser Antipyretica ist die gleiche wie die des Antipyrins, die Phosphine zeigen einen lokal reizenden Einfluss. Mannaberg, welcher diese Substanzen bei Malaria prüfte, kam zu dem durchaus negativen Resultate, dass auch diese Körper keine Heilmittel gegen die Malaria sind und sich mit dem Chinin nicht vergleichen lassen. Methylphosphin wirkt nach ihm ähnlich wie Methylenblau auf Parasiten der Malaria, indem diese gelähmt werden, während Chininlösung sie sofort zum Platzen bringt oder eine wirbelnde Pigmentbewegung die Degeneration erkennen lässt.

Diese Versuche zeigen wohl deutlich, dass die kondensirten Ringe allein die specifische Wirkung des Chinins auszulösen nicht vermögen und dass der Chinolinantheil des Chinin auch nicht der Träger der specifischen Wirkung ist.

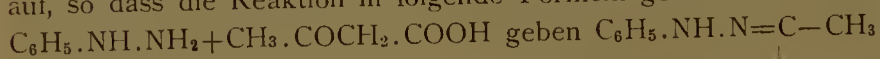
Mit der Absicht, ebenfalls zu einem Chinin ähnlichen Körper zu gelangen, ist Knorr zur Synthese des Antipyrins gekommen. Die Anschauungen über den Aufbau des Chinins waren wohl unrichtig. Ebenso unrichtig waren Knorr's ursprünglichen Anschauungen über den Aufbau des von ihm erhaltenen Antipyrins. Aber trotzdem ist es ihm gelungen einen der werthvollsten synthetischen Körper zu finden, welcher auch den grössten materiellen Erfolg errungen. Knorr fasste ursprünglich den von ihm gefundenen Körper als ein Dimethyloxychinizin auf, in welchem zwei im Pyridinkern verkettete Chinolinmoleküle enthalten sein sollen, wie man sie im Chinin vermuthete. Der ausgezeichnete physio-

logische Effekt des Antipyrins sprach jedenfalls für diese Vermuthung, dass ein chemisch analoger Körper synthetisch geschaffen wurde. Aber Knorr selbst konnte zeigen, dass seine ursprüngliche Auffassung über die Konstitution des Antipyrins eine unrichtige sei, und dass man vielmehr dasselbe auf einen neuen Ring, den Pyrazolkern, zurückführen müsse.

Pyrazol



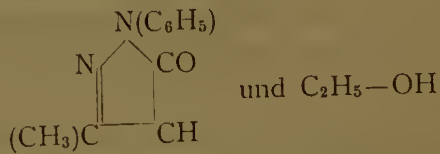
Die Synthese von Knorr geht nun dahin, dass Acetessigester mit Phenylhydrazin erwärmt, und das erhaltene Produkt methylirt wird. Hierbei reagirt vorerst die Ketongruppe mit dem Hydrazinrest und es kommt zur Bildung des Pyrazolonringes. Der gebildete Körper ist in erster Linie Phenylmethylpyrazolon. Als Nebenprodukt tritt Alkohol auf, so dass die Reaktion in folgende Formeln gekleidet werden kann:



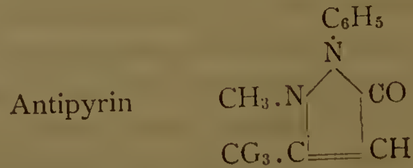


und 1 Molekül Wasser.

Beim Erwärmen aber auch beim längeren Stehen tritt die Ringschliessung ein, sowie die Abspaltung von Aethylalkohol. Die Produkte sind Phenylmethylpyrazolon.



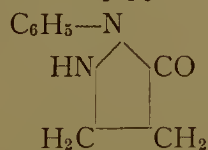
Man erhitzt hierbei das durch Vermischen von Acetessigester und Phenylhydrazin im Verhältniss ihres Molekulargewichts erhaltene Kondensationsprodukt längere Zeit bis auf 100° bis eine Probe beim Erkalten oder Uebergiessen mit Aether vollständig fest wird. Lässt man nun Methyljodid bei 100° auf diesen Körper einwirken, so erhält man das jodwasserstoffsaure Salz des 1 Phenyl- 2,3 Dimethyl-, 5 Pyrazolon.



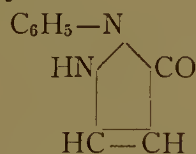
Durch Zusatz von Lauge wird nun die freie Base, das Antipyrin entwickelt. Dieses Verfahren wurde später dahin modificirt, dass man

gleich Methylphenylhydrazin auf Acetessigester einwirken lässt, und so direkt zum Antipyrin gelangt.

Ein anderes Verfahren zur Darstellung desselben Körpers hat die Firma Böhringer in Waldhof eingeschlagen: Man kondensirt β-halogensubstituirte Fettsäuren bezw. deren Ester mit Phenylhydrazin auf dem Dampfbade und gelangt zum Phenylpyrazin.



Durch Oxydation in Chloroformlösung mit trockenem Quecksilberoxyd erhält man Dehydrophenylpyrazin



unter Austritt zweier Wasserstoffe. Wenn man diese Körper nun mit Jodmethyl reagiren lässt gelangt man zum Antipyrin.

Die Höchster Farbwerke erweiterten die Möglichkeit zu demselben Körper zu gelangen, durch die Beobachtung, dass an Stelle des Acetessigesters in der Knorr'schen Synthese alle ähnlich konstituirten Säureester resp. Säuren verwendet werden können, welche als β-Derivate der Buttersäure, bezw. Crotonsäure zu betrachten sind und welche danach im Stande sind, eine Kette von drei Kohlenstoffatomen an den Stickstoff des Phenylhydrazins anzulagern. So kann man z. B. die β-halogenisirten Crotonsäuren zur Anwendung bringen, aber der mittelst Halogencrotonsäure erhaltene Körper ist vom wahren Antipyrin verschieden und ist giftig. Er ist ein Isopyrazolon.

Die Patentirung wurde einem Riedel'schen Verfahren in einer einzigen Operation durch Erhitzen äquivalenter Mengen von Phenylhydrazin, Acetessigester, methylschwefelsauren Natrium und Jodnatrium mit Methylalkohol als Verdünnungsmittel und wenig Jodwasserstoff im Autoclaven unter Druck Antipyrin zu gewinnen versagt.

Die Höchster Farbwerke schützten schliesslich ein Verfahren, wobei durch Einwirkung von Chloressigaether auf Phenylhydrazin 1-Phenyl-3-methylpyrazol-5-oxyessigaether entsteht, welcher nach Methylirung mit Alkali in Antipyrin übergeführt wird.

Um Umgehungen des Antipyrinpatentes durch Einführung analoger Pyrazolone zu verhindern, wurde ein Antipyreticum geschützt aber nicht eingeführt, da es ja keine dem Antipyrin überlegene Wirkungen

haben konnte, welches durch Crotonsäure auf Phenylhydrazin unter Wasserabspaltung entsteht.

Ebenso wurde 1-Phenyl-2-methyl-5-Pyrazolon dargestellt ohne je praktisch verwendet zu werden. Dieses homologe Antipyrin entsteht durch Reaktion zwischen Oxalessigäther und Phenylhydrazin, wobei sich Phenylpyrazolonkarbonsäureäther bildet. Man methylirt diesen Aether, verseift ihn und spaltet durch Erhitzen Kohlensäure ab. Denselben Körper erhält man, wenn man 1-Phenyl-5-Aethoxypyrazol aus Oxalessigäther und Phenylhydrazin unter nachheriger Verseifung und Abspaltung von Kohlensäure darstellt, dann mit Jodmethyl behandelt und nachfolgend mit Alkali spaltet, oder dass man zuerst durch Salzsäure spaltet und dann methylirt. Wilhelm Krauth hat das 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon durch Einwirkung der dreifach gebundenen Tetrolsäure ($CH_3-C\equiv C-COOH$) auf Phenylhydrazin dargestellt. Man gelangt so zu wahren Pyrazolonen, die antipyretisch wirken.

Das Antipyrin wirkt ausgezeichnet antipyretisch. Die Apyrexie setzt ohne Kollapserscheinungen ein, es treten keine Schädigungen des Blutfarbstoffes auf, und es dauert auch die Apyrexie lange, dann setzt das Fieber ohne Schüttelfröste ein. Aber dem Antipyrin kommt, wie allen bis nun dargestellten Fiebermitteln die specifische Wirkung des Chinins gegen die Malaria nicht zu. Hingegen haben zuerst französische Beobachter auf andere Wirkungen des Antipyrins hingewiesen, in denen es das Chinin, das typische Fiebermittel, weit übertrifft. Das sind seine grossartige Wirkungen als Nervinum. Das Antipyrin kann nicht nur lokale Anästhesie erzeugen, sondern vermag auch neuralgische Schmerzen bei innerer Verabreichung zu coupiren. Nach Henocque stehen Blutungen schneller, wenn die Wunde mit Antipyrin behandelt wird, als bei Anwendung von Eisenchlorid oder Ergotin. Antipyrin bewirkt nach demselben Untersucher Kontraktion der Gefässe, Retraktion der Gewebe und Coagulation des Blutes. Gerade diese vorzüglichen Wirkungen haben ihm zu seinem grossen Triumphzuge durch die ganze Welt verholfen. Dass dem Antipyrin Nebenwirkungen eigen sind, und dass einzelne Individuen eine Idiosynkrasie gegen dieses Mittel besitzen, darf nicht wundern. Im allgemeinen kann man sagen, dass die therapeutische Anwendung desselben und die damit erzielten Erfolge die anfangs gehegten Erwartungen weit übertroffen haben. Wie durch Chinin und andere Antipyretica, so wird auch unter dem Gebrauch des Antipyrins der Gesammtstickstoff des Harns merklich vermindert, und hieraus hervorgehend der Stoffwechsel nicht bloss der Respirations- sondern auch der plastischen Nährmittel ver-

langsamt. Nach den Untersuchungen von Giacomo Carara wird das Antipyrin schnell resorbirt, aber langsam ausgeschieden, im Gegensatze zu Thallin und Kairin, von denen das erstere langsam resorbirt und langsam ausgeschieden, das letzere schwer resorbirt, aber schnell ausgeschieden wird. Von grossem Interesse für die Beziehungen zwischen der Konstitution und der Wirkung beim Antipyrin ist, dass das Phenylmethylpyrazolon, das Zwischenprodukt der Antipyrindarstellung keine entfiebernde Wirkung hat. Erst durch die Einführung der Methylgruppe am Stickstoff tritt die dem Antipyrin eigenthümliche physiologische Wirkung auf. Ebenso ist es sehr merkwürdig, dass nur die Körper, welche sich von Pyrazolon ableiten antipyretisch wirken, die Isopyrazolone aber giftig sind.

Der grosse materielle Erfolg dieser Synthese reizte mehr als das theoretische Interesse im Erkennen der Beziehungen zwischen den Wirkungen der neuen Base und ihrer Konstitution, neue Methoden zur Darstellung dieses Körpers zu suchen, sowie eine Reihe ihm verwandter oder analoger Körper zu schaffen, um das Patent zu umgehen. Es ist hier das erste Beispiel für diejenige Art der Thätigkeit der synthetischen Chemiker, dem wir begegnen, die theoretischen Gesetze über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung in der Weise in der Praxis zu verwerthen, dass man zu einem geschützten Körper analoge Körper aufbaut. Die Versuche in dieser Richtung lassen sich in mehrere Gruppen eintheilen. Die missverständliche Auffassung, als ob es sich beim Antipyrin um die Wirkung eines Phenylhydrazins handeln würde, führte zur Darstellung von mehr oder minder einfach gebauten Phenylhydrazinverbindungen. Umso mehr wurde man dazu verlockt, als das Antipyrin um diese Zeit noch hoch im Preise war, und wenige Konkurrenzmittel auf den Markt kamen. Nun erzeugt aber das Phenylhydrazin $C_6H_5.NH.NH_2$ nach den Untersuchungen von Georg Hoppe-Seyler sehr giftige Wirkungen. Aehnlich wie das Hydroxylamin, das Hydrazin $NH_2.NH_2$ und das Anilin zerstört es den rothen Blutfarbstoff. Die grosse Reaktionsfähigkeit dieser Base mit allen Aldehyden und Ketonen, sowie seine intensiv reducirende Wirkung macht es ebenso zu einem heftigen Gewebegift, wie zu einem Zerstörer des Hämoglobins durch Reduktion. Die meist erfolgreiche Art, durch Anlagerung von sauren Gruppen die Basen zu entgiften, wurde auch zuerst hier angewendet, und es kam zur Darstellung von Acetylphenylhydrazin, Diacetylphenylhydrazin, α-Monobenzoylphenylhydrazin.

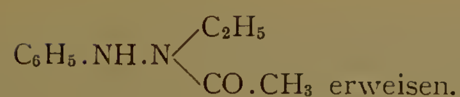
Durch Anlagerung eines Acetylrestes wird wohl die ursprüngliche Wirkung des Phenylhydrazins etwas abgeschwächt, aber die Acetylver-

bindung reducirt Fehling'sche Lösung noch kräftig, wenn auch schwächer als die freie Base. Es ist eine toxisch wirkende Substanz, welche unter dem Namen Hydracetin $C_6H_5.NH.NH.CO.CH_3$ eine kurze Zeit verwendet wurde. Besonders macht sich eine intensiv braunrothe Verfärbung der inneren Organe bemerkbar, wohl eine Folge der im Blute auftretenden vielfachen Zerfallsprodukte von Blutkörperchen. Die Temperatur wird schon in kleinen Dosen bei Fieber stark herabgesetzt. Starke Schweissausbrüche, Sinken der Puls- und Respirationsfrequenz, Kollaps waren zu beobachten, hierbei trat Hämoglobinurie auf. Die Harnmenge ist bei Hunden trotz starken Durstes und vieler Flüssigkeitszufuhr sehr reducirt. Diese Momente zwangen alsbald die Untersucher, die Experimente mit dieser einfachsten Phenylhydrazinverbindung abzubrechen, obgleich die geringen Dosen, welche zur Entfieberung nothwendig waren, das Hydracetin zu einem der billigsten antipyretischen Mittel machten. Die Maximaldose betrug nämlich pro dosi et die 0,2 g, während die gewöhnliche Einzelgabe des Antipyrins 1 g ist.

Die stark reducirende Eigenschaft des Hydracetins veranlasste aber Paul Guttmann, dasselbe als ein sehr gutes Mittel bei Psoriasis, bei welcher Hautkrankheit man so intensiv reducirende Mittel, wie z. B. Pyrogallol verwendet, anzuempfehlen.

Die Diacetylverbindung, $C_6H_5.NH.N.(CO.CH_3)_2$ welche Kupferlösungen weniger reducirt, ist aber auch weniger giftig als das Monoacetylphenylhydrazin. Hingegen hat sie kumulative Giftwirkung auf das Blut. Wegen ihrer Blutgiftigkeit lässt sich auch die Diacetylverbindung trotz ihres hohen antipyretischen Werthes praktisch nicht verwenden.

Heinz untersuchte noch Monobenzoylphenylhydrazin $C_6H_5.NH.NH.CO.C_6H_5$, Aethylenphenylhydrazin $[C_6H_5.N(NH_2)]_2.C_2H_4$ und Aethylenphenylhydrazinbernsteinsäure $C_2H_4[N(C_6H_5).NH.CO.C_2H_4.COOH]_2$. Alle diese Körper sind Blutgifte schon in Dosen, die noch keine Einwirkung auf das Centralnervensystem erkennen lassen, wenn auch in allen diesen Verbindungen eine relative Entgiftung des Phenylhydrazins durch Ersatz von Wasserstoffatomen der basischen Seitenkette durch Säure oder Alkylreste zu erkennen ist. Auch wenn Phenylhydrazin theils durch Alkyl, theils durch Acidylgruppen entgiftet ist, so erhält man mit diesen Körpern nicht das gewünschte Resultat, immer erweisen sich die erhaltenen Körper als Blutgifte. Dies kann man durch die physiologische Wirkung des Acetylmethylphenylhydrazins $C_6H_5.NH.N\begin{matrix}\diagup CH_3\\ \diagdown CO.CH_3\end{matrix}$ und des Acetyläthylphenylhydrazins

 erweisen.

Aus der absteigenden Giftigkeit vom Phenylhydrazin durch das Monoacetylphenylhydrazin zum Diacetylphenylhydrazin ergiebt sich, dass mit dem schrittweisen Ersatz von H-Atomen durch organische Radikale die Giftwirkung abnimmt. Heinz sprach nun die Vermuthung aus, dass vielleicht ein Körper, in welchem das letzte H-Atom des basischen Restes des Phenylhydrazins durch ein fettes Radikal ersetzt wäre, ungiftig sein könnte. Ein solcher Körper ist bis jetzt nicht dargestellt worden. Dagegen existiren andere aus dem Phenylhydrazin gewonnene Körper, die kein freies H mehr enthalten.

Acetylphenylkarbizin und Acetylphenylthiokarbizin

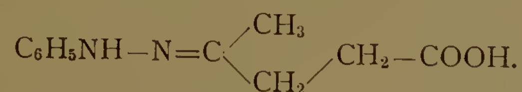


Hier sind die beiden N-Atome statt mit je einem Atom H mit ein und demselben C-Atom einer neu hinzutretenden CO- resp. CS-Gruppe verbunden. Es zeigten sich auch bei diesen Körpern wiederum die charakteristischen Blutwirkungen bei Dosen, bei denen eine Wirkung auf das Centralnervensystem noch nicht erkennbar ist.

Sämmtliche einfachere Phenylhydrazinderivate sind wegen ihrer Blutgiftnatur als Nervina beziehungsweise Antipyretica nicht zu gebrauchen. Das Antipyrin, obschon zu seiner Herstellung Phenylhydrazin verwendet wird, zeigt jene Blutwirkung nicht und ist daher physiologisch nicht als Phenylhydrazinderivat zu betrachten. Offenbar hängt dies damit zusammen, dass durch den im Antipyrin gegebenen eigenartigen Anschluss des Pyrazolringes an den Benzolkern die chemische Natur der beiden in die Bildung eingehenden Körper verloren gegangen und ein chemisches Individuum neuer Art entstanden ist.

Von einfacheren Phenylhydrazinderivaten sind noch einige zu erwähnen, welche kurze Zeit in Verwendung standen.

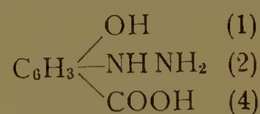
So wurde die von den Höchster Farbwerken nach einem Verfahren von Emil Fischer dargestellte Phenylhydrazinlävulinsäure von Nicot unter dem Namen Antithermin empfohlen.



Die Lävulinsäure ist an und für sich schon giftig. Die Verbindung ist ein starkes Antipyreticum, macht aber sehr schwere Nebenerscheinungen. Die Idee, welche die Darstellung veranlasste, war wohl die

der Verwandlung des Phenylhydrazins in eine Substanz, welche den Charakter einer Säure hat. Antithermin entsteht, wenn man eine wässerige Lösung der Laevulinsäure mit der äquivalenten Menge einer wässerigen Lösung von essigsaurem Phenylhydrazin zusammenbringt. Momentan scheidet sich das bald erstarrende Reaktionsprodukt ab.

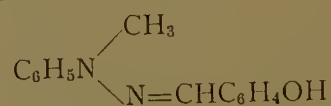
Kobert empfahl aus theoretischen Erwägungen die Orthohydrazinparaoxybenzoesäure unter dem Namen Orthin.



Dieser Körper, bei welchem die Entgiftung des Phenylhydrazins durch eine Hydroxyl- und eine Karboxylgruppe, welche im Kern substituirt sind, bewirkt wird, zeigt, dass der basische Rest an und für sich ganz ungiftig bleibt. Die chemisch sehr labile Verbindung erwies sich aber in ihrer Anwendung als sehr unzweckmässig und mit sehr unangenehmen Nebenerscheinungen verbunden.

Die Versuche der Firma Riedel, das Phenylhydrazin nach der beim Chinolin besprochenen Methode, durch Einführung einer Paramethoxygruppe oder Aethoxygruppe in seiner Wirkung zu ändern, wie es ja mit Erfolg beim Acetanilid gelingt, welches durch Einführung einer Alkyloxygruppe in der Parastellung wesentlich an Giftigkeit einbüsst, müssen als gänzlich gescheitert hingestellt werden. Man hat von einer praktischen Verwendung dieser Körper nie gehört.

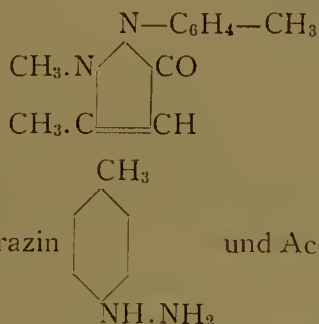
Einen anderen Weg zur Entgiftung des Phenylhydrazins schlug J. Roos ein. Er ging vom assymetrischen Methylphenylhydrazin aus, welches an und für sich schon etwas weniger giftig ist, als das Phenylhydrazin selbst und kondensirte dieses mit Salicylaldehyd oder mit Oxybenzalchlorid und kam so zum



welches unter dem Namen Agathin in den Handel kam. Hier ist die Entgiftung sowohl durch die Einführung des Methyls als auch des Salicylrestes durchgeführt. Die Verbindung ist in Wasser unlöslich. Erst Dosen von 4—6 g haben einen antineuralgischen Erfolg, die antipyretische Wirkung ist schwach. Es beruht dies auf einer Erscheinung, welcher wir noch häufig bei den Salicylderivaten der antipyretisch wirkenden Basen begegnen werden, dass die Verbindung der Basen mit dem Salicylrest im Organismus so schwer oder gar nicht aufgespalten werden, dass sie entweder ganz wirkungslos sind oder nur in

relativ grossen Dosen eine schwach antipyretische Wirkung ausüben. Da sich hierdurch die Kosten der Behandlung erheblich steigern, sowie auch die Darstellung der Körper gegenüber den mit den anderen Säureresten substituirten erheblich theurer ist, so kann man es als Regel aufstellen, d a s s s i c h b e i a n t i p y r e t i s c h e n u n d a n t i n e u r a l g i s c h e n M i t t e l n d i e A n l a g e r u n g e i n e s S a l i c y l r e s t e s d u r c h a u s n i c h t e m p f e h l e n k a n n , w e i l d a d u r c h e i n w o h l t h e u r e s a b e r m e i s t g a n z u n w i r k s a m e s o d e r n u r i n g r o s s e n D o s e n w i r k s a m e s M i t t e l s i c h d a r s t e l l e n l ä s s t.

Die Synthesen, welche einfache Derivate des Phenylhydrazins lieferten, waren also von geringerem praktischen Erfolg gekrönt. Mehr Bedeutung erlangten Verbindungen, welche die Antipyrinsynthese wiederholten, aber statt des Phenylhydrazins homologe Körper verwendeten. So kam es zur Synthese des Tolypyrins



indem man Paratolylhydrazin und Acetessigester auf einander einwirken liess. Das Tolypyrin hat wie das Antipyrin anästhesirende Wirkung, aber anderseits eine viel reizendere Wirkung. 4 g des Tolypyrins, in dem ein Wasserstoff der Phenylgruppe durch einen Methylrest ersetzt ist, wirken nach Guttmann ebenso stark, wie 5—6 g Antipyrin. Liebreich wendete sich sofort gegen diese Art, neue Körper als Arzneimittel anzubieten, welche weder chemisch noch pharmakologisch etwas Neues bieten und nur zwecklose Wiederholungen sind, die höchstens dazu beitragen können, in die Antipyrintherapie Verwirrung hineinzutragen. Vom Antipyrin und vom Tolypyrin ausgehend, wurden verschiedene Derivate dieser Körper dargestellt. Das Salipyrin ist salicylsaures Antipyrin und wird dargestellt, indem man eine wässerige Antipyrinlösung mit einer ätherischen Salicyllösung schüttelt, oder wenn man Antipyrin und Salicylsäure mit wenig Wasser auf dem Dampfbad erhitzt. In der gleichen Weise lässt sich aus Tolypyrin salicylsaures Tolypyrin, welches den Phantasienamen Tolysal trägt, gewinnen. Gegen die Einführung und Verwendung dieser Körper wendete sich ebenfalls Liebreich in einer sehr bestimmten und klaren Weise, indem er aus

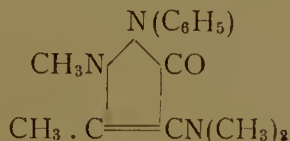
führte, dass diese Körper durchaus keine neue Wirkung bieten können, sie können nur die Wirkung des Antipyrins und der Salicysäure zeigen. Wo man die Wirkung des Antipyrins allein braucht, ist die Beigabe der Salicylsäure nutzlos und sollte man die Wirkung des Antipyrins und der Salicylsäure wünschen, so ist es viel einfacher, diese beiden Körper für sich, ohne eine vertheuernde und zwecklose chemische Kombination zu geben. Man muss übrigens bemerken, dass die dem Salipyrin nachgerühmten günstigen Wirkungen bei Gebärmutterblutungen, nichts dieser Substanz eigenes sind, sondern nur von der Antipyrinkomponente ausgelöst werden. Antipyrin allein kann dieselbe Wirkung äussern. Zu gleichem Zwecke wurde auch das salicylessigsaure Antipyrin dargestellt, welches vor dem Salipyrin den Vorzug stärkerer antipyretischer Wirkung besitzen soll. Die Salicylessigsäure wurde durch Einwirkung von monochloressigsaurem Natron auf basisch salicylsaures Natron gewonnen.

Wir sehen, dass wir auf diese Weise keineswegs zu Körpern gelangen können, die bessere oder andere Wirkung bieten, wie die Grundsubstanz selbst. Es ist dies jedenfalls kein der Arzneimittelsynthese würdiger Weg. Eine ähnliche Kombination ist das mandelsaure Antipyrin (Tussol). Die schwach-narkotische Wirkung der Mandelsäure besitzt der Körper ebenso wie die antifebrile des Antipyrins. Dieses Salz ist bitter. Man hat Tussol insbesondere bei Keuchhusten empfohlen. Es muss aber in Zweifel gezogen werden, ob Tussol hier mehr leisten kann als Mandelsäure und Antipyrin. Das gerbsaure Salz des Antipyrins wurde nur aus dem Grunde für den Gebrauch empfohlen, weil es wegen seiner Unlöslichkeit geschmacklos ist. Der Antipyringeschmack aber an und für sich ist ein so geringer, dass das gerbsaure Antipyrin in der Therapie nur ein Eintagsleben fristete. Von Halogen-Substitutionsprodukten wurde Bromopyrin, d. i. Monobromantipyrin dargestellt, über dessen Wirkung nichts bekannt ist. Das Jodopyrin-(Monojodantipyrin) ist ein gutes Antipyreticum, Vorzüge vor der Grundsubstanz besitzt es aber ebenfalls nicht. Das Chlorantipyrin wurde durch Einwirkung von Chlorkalk und Salzsäure auf Antipyrin gewonnen, fand jedoch nie eine Verwendung. Man versuchte auch, das Antipyrin mit anderen antipyretischen Mittel zu verbinden. In diese Gruppe gehören zwei Körper, das Chinopyrin und Anilipyrin. Das Chinopyrin wurde dargestellt, um eine leicht lösliche Chininantipyrinverbindung zu subkutanen Injektionen bei Malaria zu haben. Zur Darstellung verwendet man Chininchlorhydrat. Die Injektion ist zwar schmerzlos, es hinterbleibt aber eine Induration der Einstichstelle. Diese Doppelverbindung, per

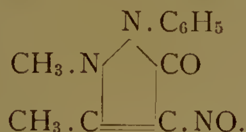
os gegeben, ist aber nach den Angaben der Untersucher ausserordentlich giftig wegen der raschen Resorption und Aufspaltung im Magen. Weder diese Verbindung, noch das Anilipyrin haben je eine Bedeutung erlangt. Das Anilipyrin wird durch Zusammenschmelzen eines Aequivalentes Antifebrin (Acetanilid) und zwei Aequivalenten Antipyrin erhalten. In Wasser ist es leicht löslich und wenig giftig. Vortheile vor einer Mischung des Antifebrins und Antipyrins kann eine solche Substanz nicht haben.

Vom Antipyrin ausgehend wurde nur ein Körper dargestellt, der mit ihm in erfolgreiche Konkurrenz treten kann, um so mehr als er 3 mal so kräftig wirkt als das Antipyrin selbst, überdies die Wirkungen viel allmähliger sich entwickeln und länger andauern als beim Antipyrin, es ist das Pyramidon oder das 4-Dimethylamidoantipyrin.

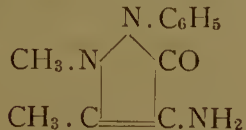
Dieser Körper stellt ein Anilin und Antipyrin zugleich dar.



Es wird dargestellt, indem man zuerst Nitrit auf eine saure Lösung des Antipyrin einwirken lässt, und so das Nitrosoantipyrin



erhält. Reducirt man nun dieses, so gelangt man zum Amidoantipyrin,



welches sich nur als Benzylidenverbindung in der Weise abscheiden lassen, dass man Benzaldehyd in Essigsäure löst und Alkohol zu der Lösung des Amidoantipyrins hinzufügt. Das Benzylidenamidoantipyrin zerlegt man nun mit verdünnter Salzsäure, wobei sich Benzaldehyd abspaltet, den man dann mit Aether von der salzsauren Lösung des Amidoantipyrins trennt. Ausser diesem Verfahren kommt man noch auf diese Weise zum Ziele, dass man Acetamidophenylhydrazin mit Acetessigester reagiren lässt. und die Acetylgruppe durch starke Salzsäure abspaltet und hierauf alkylirt. (Das p-Acetylamidophenylhydrazin wurde ursprünglich dargestellt als selbstständig antipyretisch wirkender Körper, welcher die Wirkungen des Anilins mit denen des Hydrazins vereinigen sollte.

Jedenfalls eine mehr als sonderbare Idee bei dem bekanntlich sehr toxischen Eigenschaften des Anilins und Phenylhydrazins. Hierbei wurde behufs Darstellung Acetanilid nitrirt, das p-Nitroacetanilid zu p-Amidoacetanilid reducirt, letzteres diazotirt und mittelst Zinnchlorür in salzsaurer Lösung nach V. Mayer und Lecco das salzsaure Acetylamidophenylhydrazin hergestellt. Dieser Körper wurde auch noch in das Salicylderivat durch Kondensation mit Salicylaldehyd in alkoholischer Lösung verwandelt. Der erhaltene Körper ist



In diesen Basen werden dann die beiden Wasserstoffe des Amidorestes durch Methylgruppen ersetzt und es resultirt wie oben erwähnt das Dimethylamidodimethylphenylpyrazolon-Pyramidon). Die ebenfalls von Knorr dargestellten Diäthylderivate des Amidoantipyrin und Monoäthylmonomethylderivates wirken analog ohne Vorzüge zu zeigen. Ferner wurden die homologen Tolylverbindungen, sowie die alkylirten Amidoderivate der p-Aethoxyantipyrine aus analogen Gründen hergestellt.

Wenn man nach Knorr 1-Phenyl-3methylpyrazolon mit Methylenchlorhydrin bei Gegenwart von Alkali behandelt, so erhält man zwei isomere Oxäthylderivate.



Aus diesen Körpern lassen sich leicht Acetyl- oder Benzoylderivate durch Einführung dieser Gruppen in das Hydroxyl machen.

Knorr und Pschorr stellten ferner Oxyantipyrin 1-Phenyl- 2-3-dimethyl- 4-oxy- 5-pyrazolon dar, welchem ähnliche physiologische Wirkungen zukommen, wie dem Antipyrin, indem sie Nitro oder isonitrosophenylmethylpyrazolon zur Amidoverbindung reducirten, diese durch Oxydation in ein Ketopyrazolon überführten und letzteres durch Reduktion mit Natriumamalgam in saurer Lösung in die Oxyverbindung verwandelten, aus welcher durch Methylirung ein 4-Oxyantipyrin entsteht.

Der Kamphokarbonsäureäthylester vereinigt sich mit Phenylhydrazin unter Alkoholaustritt zu einem Körper $C_{17}H_{20}ON_2 + H_2O$ der zur Klasse der Pyrazolone gehört und als Kamphopyrazolon zu betrachten ist. Dieser Körper hat ebenfalls nie eine praktische Verwendung gefunden.

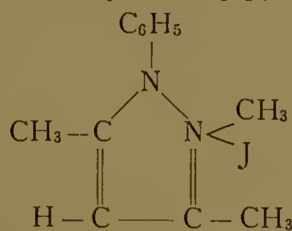
Dihydrirtes Antipyrin und Derivate desselben wurden durch Reaktion zwischen Crotonsäure und Phenylhydrazin resp. Paraphenäthyl-

hydrazin und nachherige Methylirung erhalten. Die Körper sollten ähnliche Verwendung finden, wie Antipyrin, wurden aber nicht in die Therapie eingeführt.

Eine Reihe von Patenten zur Darstellung des Antipyrins und ihm analog gebauter Körper, wurde zur Zeit als das Antipyrinpatent der Höchster Farbwerke noch in Geltung war, zu dem Zweck genommen, um das Antipyrin-Patent selbst vor Umgehung zu schützen. Andererseits wurde von Konkurrenzfirmen eine solche Umgehung durch Patente wiederholt versucht, doch konnte keiner dieser Körper eine Bedeutung gewinnen.

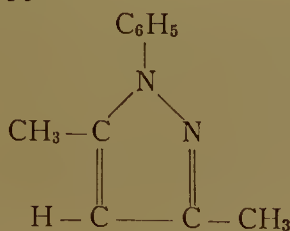
Wie wechselnd das Verhalten der Pyrazolderivate ist, beweist eine Untersuchung Tappeiner's über Körper, die Claisen dargestellt.

Das Jodmethylat des Phenyldimethylpyrazols

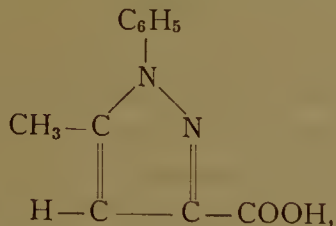


macht starke Krämpfe und Lähmungserscheinungen und führt den Tod durch Athemstillstand herbei. Analog wirkt das Chlormethylat, so dass die Wirkung dieser beiden Substanzen keineswegs durch die Anwesenheit der Halogene bedingt ist.

Das Phenyldimethylpyrazol

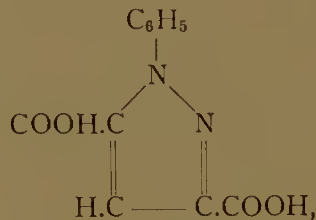


hat qualitativ die gleiche, aber quantitativ etwas schwächere Wirkung. Noch viel geringere centrale Wirkungen besitzt die Phenylmethylkarbonsäure



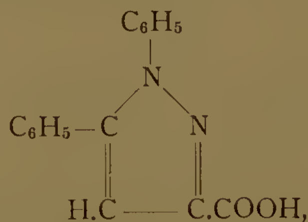
welche erheblich weniger giftig ist als das ihr chemisch nahestehende Antipyrin. Man könnte versucht sein, die Ursache dieser Unterschiede

in der wechselnden Anzahl von Methylgruppen (und dem Eintritt von Karboxylgruppen), welche diese Körper enthalten, zu suchen. Die Phenylpyrazoldikarbonsäure in der auch das letzte Methyl durch die Karboxylgruppe ersetzt ist



ist etwas weniger giftig, als die Phenylmethylpyrazolkarbonsäure, der Wirkungscharakter aber hat sich geändert, in dem neben der Respirationslähmung auch Herzlähmung in den Vordergrund tritt.

Die Diphenylpyrazolkarbonsäure



welche sich von der Phenylmethylpyrazolkarbonsäure durch den Ersatz des Methyl durch Phenyl unterscheidet, ist somit wieder erheblich giftiger, sowohl bezüglich des centralen Nervensystems, als besonders des Herzens.

Die Phenylmethylpyrazolkarbonsäure hat merkwürdiger Weise in Dosen von 1,0 g eine starke diuretische Wirkung, indem sie auf den sekretorischen Apparat der Niere selbst einen direkten erregenden Einfluss ausübt. Die Substanz hat gar keine temperaturherabsetzende Wirkung, obgleich sie eine ähnliche Konstitution, wie das Antipyrin hat.

Chinin.

Alle bis nun unternommenen Versuche zu einem dem Chinin analoge Körper auf synthetischem Wege zu gelangen, bezw. dem Chinin chemisch analoge Körper aufzubauen, denen insbesondere die specifische Wirkung gegen die Malaria zukommt, mussten als gescheitert betrachtet werden. Zum grossen Theile waren an dem Scheitern dieser Versuche falsche Auffassungen über die an der Wirkung participirenden Theile des Chininmoleküls schuld, andererseits ist es ja auch schwierig, analoge Körper auf-

bauen zu wollen, so lange uns noch der Aufbau des Chininmoleküls so dunkel ist. Nach unserer gegenwärtigen Auffassung besteht das Chininmolekül aus drei Theilen: aus dem Chinolinrest, aus der Methoxygruppe, welche zum Chinolinrest in Parastellung steht, und dem Loeponantheil, über dessen Aufbau noch keine völlige Klarheit herrscht. Dass an dem Zustandekommen der specifischen Wirkung die Methoxygruppe des Chinins hervorragend betheiligt ist, beweist der Umstand, dass das Cinchonin, also das Chinin ohne Methoxygruppe viel unsicherer in der Wirkung ist und nur bei weit grösseren Dosen die typische Chininwirkung auslöst. Alle Versuche das Cinchonin in den Arzneischatz als Chininersatzmittel mit Erfolg einzuführen, sind als misslungen zu bezeichnen. Dass es aber nicht etwa der Methylrest ist, welchem die Auslösung des Chinineffektes zuzuschreiben ist, sondern vielmehr die gedeckte Hydroxylgruppe, beweist der Umstand, dass der Ersatz des Methyls durch andere Alkylgruppen die Chininwirkung nicht etwa abschwächt oder aufhebt, sondern wir vielmehr zu Derivaten gelangen, die noch viel intensiver febrifug und toxisch wirken, als das Chinin selbst. Solche Derivate haben Grimaux und Arnaud dargestellt, indem sie vom Cuprein ausgingen, welcher Körper als ein natürlich vorkommendes entmethylirtes Chinin aufzufassen ist. Bei der künstlichen Entmethylirung des Chinins gelangt man nicht zum Cuprein, da sich unter dem Einfluss der Säure, ein dem Cuprein isomerer Körper durch Umlagerung bildet, das Apochinin. Die beiden französischen Forscher haben folgende Körper dargestellt:

das Chinäthylin $C_{19}H_{22}N_2 . OH . OC_2H_5$.
das Chinpropylin $C_{19}H_{22}N_2 . OH . OC_3H_7$.
das Chinamylin $C_{19}H_{22}N_2 . OH . OC_5H_{11}$.

Hesse hat zuerst versucht, vom Cuprein ausgehend, zum Chinin zu gelangen, indem er das Cuprein mit Methyljodid behandelte, aber seine Versuche misslangen. Er erhitzte die Natriumverbindung des Cupreins mit Methyljodid in alkoholischer Lösung, goss die Flüssigkeit dann in Wasser, wobei sich ein braunes Harz ausschied. Hesse übersah aber, dass sich das gebildete Chinin in Wasser gelöst hatte. Man geht bei der Darstellung des Chinins oder seiner Homologen Aethyl-Phenyl-Amylchinin so vor, dass man Cuprein mit der berechneten Menge Natrium, welches zur Bildung von Cupreinnatrium benöthigt wird, mit Methylbromid (resp. Aethylbromid etc.) und der 10fachen Menge des entsprechenden Alkohols 10 Stunden lang erhitzt, den Alkohol abdestillirt und zur Trockne abdampft; das unveränderte Cuprein entfernt man mit Natronlauge und extrahirt schliesslich das gebildete Chinin (resp. seine Homologen) aus dem Rückstande mit Aether.

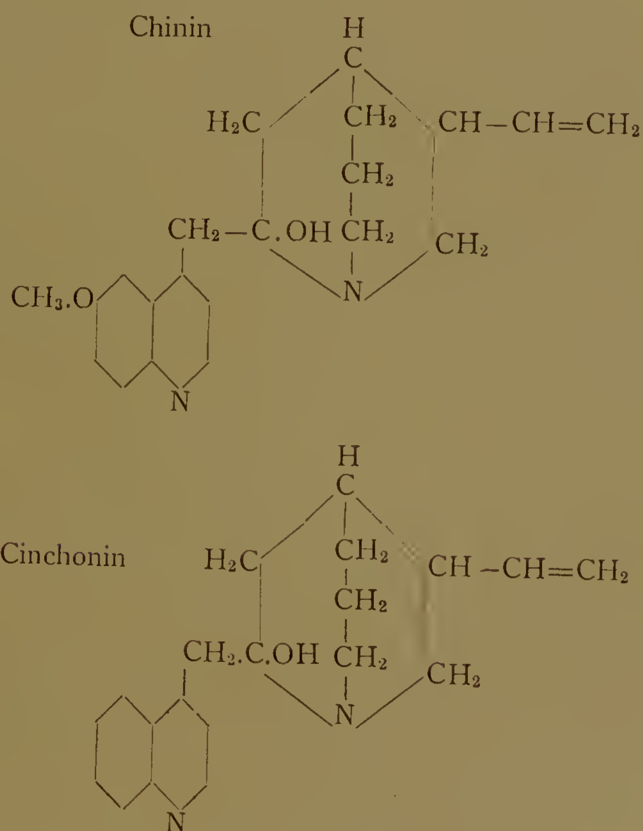
Wir sehen hier, dass wenn ein leichter oxydirbares Alkyl als das Methyl (welch letzteres sich der Oxydation gegenüber stets sehr resistent verhält) in den Cupreinrest eingeführt wird, wir zu intensiver wirkenden Körpern gelangen. Die intensive Wirkung ist nur dadurch zu erklären, dass der die Hydroxylgruppe schützende Alkylrest rascher der Oxydation anheimfällt, und daher auch rascher die typische Chininwirkung sich entwickelt.

Dass Cinchonin überhaupt im Organismus zur Wirkung gelangt, und nur relativ grosse Dosen davon nothwendig sind, um die typische Wirkung zu erzielen, lässt sich ungezwungen auf diese Weise erklären, dass das Cinchonin im Organismus zum Theil zum Cuprein oxydirt wird. Dem Cuprein muss aber, wenn auch sein Hydroxyl nicht durch eine Alkylgruppe geschützt ist, die typische Wirkung des Chinins zukommen. Es wird dadurch auch erklärt, warum relativ grosse Dosen von Cinchonin nothwendig sind, um Chininwirkungen zu erzielen. Wahrscheinlich wird nur ein Theil des eingeführten Cinchonins im Organismus zu Cuprein oxydirt. Die Einführung eines Hydroxyls in der Parastellung ist aber eine der gewöhnlichsten Oxydationsformen des Organismus, wie wir bereits im allgemeinen Theile auseinandergesetzt haben.

Bis nun sind aber diese Beobachtungen von Grimaux und Arnaud noch nicht praktisch verwerthet worden. Es ist dies wohl in erster Linie dem Umstande zuzuschreiben, dass einerseits das Cuprein in der Natur nur in geringen Mengen vorkommt, und dass anderseits die Darstellung von Cuprein aus dem Chinin bis nun wegen der Umlagerung in Apochinin nicht gelungen ist. Auch der Uebergang von Cinchonin zu Cuprein, resp. Chinin ist leider noch nicht möglich; jedenfalls ist dies ein Problem, welches umsomehr zu bearbeiten wäre, als das wenig werthvolle Cinchonin so zum Ausgangsprodukt für die sehr wirksamen und werthvollen homologen Chinine verwendet werden könnte. Es ist klar, dass wir bei solchen Variationen des Chininmoleküls durch Ersatz der Methoxygruppe durch andere Radikale zu nützlichen Körpern gelangen werden, wofür wir eine Analogie in der Darstellung von Methoxymorphin, Aethoxymorphin und Benzylmorphin besitzen.

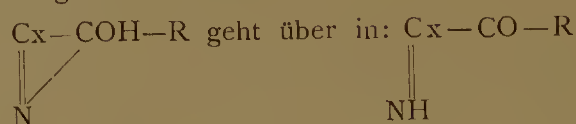
Wir haben bei Betrachtung der Chinolinderivate gesehen, dass dem Paramethoxychinolin nur sehr geringe febrifuge Eigenschaften zukommen, und dass dieses keineswegs als ein Mittel gegen Wechselfieber anzusehen ist. Wir sind umsomehr zu der Anschauung berechtigt, dass an der specifischen Chininwirkung der Paramethoxychinolinantheil des Chinins nicht betheiligt ist, als alle neueren Untersuchungen ergaben, dass derselbe in

nicht hydrirter Form im Chinin vorhanden ist. Auch andere Gründe, die wir bei Besprechung des Loeponantheiles auseinandersetzen werden, sprechen klar dafür. Nur der Loepon-Antheil und zwar nur bestimmte Gruppen desselben bedingen die specifische Wirkung des Chinins. Ueber den Loepon-Antheil steht nur soviel fest, dass derselbe einen Piperidinkern enthält, der durch eine Seitenkette mit 2 bis 3 Kohlenstoffatomen mit dem Chinolinrest verbunden ist. In dieser Kette ist auch das alkoholische Hydroxyl des Cinchonin enthalten. Eine weitere Seitenkette ist nach der Auffassung von Skraup ein Vinylrest, so dass sich nach Miller und Rohde die Konstitution des Chinins durch folgende diskutable Formeln vorläufig darstellen liesse:



Wenn man das Chinin oder Cinchonin mit verdünnter Essigsäure behandelt, so verwandelt sich dieser Körper in einen neuen, das Chinotoxin, resp. Cinchotoxin, welcher kein Hydroxyl mehr enthält, sondern sich als ein Keton charakterisiren lässt. Es ist dann die tertiäre Chininbase mit dem alkoholischen Rest in eine sekundäre Base mit Ketoncharakter übergegangen, was man nur erklären kann, wenn man annimmt, dass die Bindung zwischen dem Kohlenstoff, an dem das

Hydroxyl sitzt, zu bestehen aufgehört und der Wasserstoff des Hydroxyls an den Stickstoff getreten ist.

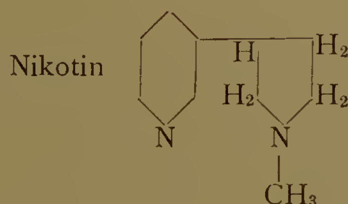


Cx—COH—R geht über in: Cx—CO—R
N NH

Wenn man nun dieses Chinotoxin physiologisch prüft, an dem sonst gar keine weiteren Veränderungen, als die besprochenen, chemisch vorgenommen worden, so zeigt dieser Körper merkwürdiger Weise physiologisch keinen Chinincharakter mehr. Er wirkt gar nicht mehr entfiebernd. Hingegen nähern sich seine physiologischen Eigenschaften sehr dem Digitoxin. Die Giftigkeit der Verbindung hat dem Chinin gegenüber ausserordentlich zugenommen. Es entsteht nun die Frage, ob dieses Aufhören der antipyretischen Eigenschaften des Chinins auf der Lösung der Kohlenstoffstickstoffverbindung beruht, oder ob nicht etwa das Auftreten der Ketongruppe statt des alkoholischen Hydroxyls eine solche Veränderung bewirkt hat. Miller und Rohde neigen zur Anschauung, dass jene Stickstoffkohlenstoffbindungen im Chinin geradezu als das eigentliche charakteristische Moment der Chinalkaloide erscheinen, so dass die typische Wirkung derselben mit der Existenz dieser Bindung steht und fällt. Zu bemerken ist noch, dass die von Hildebrandt ausgeführten Untersuchungen nicht mit dem Chinotoxin sondern Cinchotoxin, dem analogen Derivate des Cinchonins ausgeführt wurden.

Inwieweit der Vinylrest im Loepon-Antheil für die Wirkung des Chinins von Bedeutung ist, lässt sich gegenwärtig nicht entscheiden. Doch ist es auffällig, dass Chinin das einzige bekannte Antipyreticum ist, welches eine Seitenkette mit doppelter Bindung enthält und es ist auch das einzige Antipyreticum, welches sich durch eine hervorragende Protoplasmawirkung auszeichnet. Wie im allgemeinen Theil ausgeführt wurde, steht aber das Vorhandensein einer doppelten Bindung in einem innigen Zusammenhange mit intensiven Wirkungen, besonders mit einer grossen Reaktionsfähigkeit mit dem Protoplasma. Wir erinnern nur an die Vinylbase Neurin, an das Isoallylamin, das Acrolein, Allylalkohol etc. Jedenfalls ist eines klar, dass jeder Versuch, dem Chinin analog gebaute Körper synthetisch darzustellen, sich auf unsere Erfahrungen und Kenntnisse über den Loepon-Antheil stützen muss. Dieser stärker basische Antheil des Chinins muss als Träger der wirksamen Gruppe aufgefasst werden, und es wird voraussichtlich gelingen, Körper mit Chininwirkung zu schaffen, wenn man auch zu Körpern gelangt, die keine Chinolinreste enthalten. Eine Analogie dafür, dass ein natürliches

Alkaloid einen wirksamen Antheil und einen an der Wirkung überhaupt nicht betheiligten Antheil enthalten, haben wir am Nikotin. Das Nikotin enthält einen Pyridinring und ein am N methylirtes Pyrrolidin.



Nun zeigt das Nikotin eine eminent kontrahirende Wirkung auf die Blutgefässe. Untersucht man nun das Pyridin für sich, so sieht man, dass demselben auch nicht die Spur einer solchen Wirkung zukommt. Der nicht hydrirte Antheil des Nikotinalkaloids also ist an der Wirkung des Nikotins gar nicht betheiligt. Aber sobald man das Pyridin hydrirt und zum Piperidin gelangt, so zeigt das Piperidin, wenn auch schwächere, so doch dem Nikotin analoge Wirkungen auf den Blutdruck. Wir können daher behaupten, dass nur der reduzirte Antheil des Nikotinmoleküls, nämlich der Pyrrolidinrest die gefässkontrahirende Wirkung des Nikotins bedingt. Dasselbe gilt auch für das Chinin. Nur der hydrirte Antheil, der Loepon-Antheil, ist an der Wirkung betheiligt. Vom Chinolinantheil bedarf es anscheinend nur der Paramethoxygruppe, welche aber nicht der wirksame Antheil des Chinins ist, so dass nur diejenige Gruppe, wie wir bereits ausgeführt haben, welche zum Zustandekommen der Wirkung beiträgt, d. h. den wirksamen Körper mit demjenigen Gewebe in Kontrakt bringt, in welchem dann der reduzirte Theil des Chinins zur Wirkung gelangt.

Der Loiponantheil ist gleichsam der Sprengstoff, welcher schliesslich die Wirkung ausübt, aber zur Auslösung der Wirkung ist die Kapsel nothwendig als welche die Methoxylgruppe in der Parastellung am Chinolinrest aufzufassen ist. Die Kapsel allein übt nun eine äusserst schwache Wirkung aus (Paramethoxychinolin), aber in Verbindung mit dem Loiponantheil kommt es zur Auslösung der vollen Wirkung des letzteren. Das Cinchonin enthält die Kapsel noch nicht und erst durch Oxydation zu Cuprein wird jener Angriffspunkt für die Gewebe geschaffen.

Von Interesse ist noch, dass, wenn man den nicht hydrirten Ring des Chinins reduzirt und so zu einem Hydrochinin gelangt, man zu einem sehr giftigen Körper kommt, was ja insoweit vorauszusehen war, als alle Basen durch Hydrirung giftiger werden. Das Hydrochinin von

Lippmann macht Athemstillstand und Lähmung schon in kleinen Dosen. 0,1 g subkutan macht Krämpfe, 1/2 g subkutan tödtet das Thier unter allgemeinen Krämpfen.

Chinin und seine Derivate.

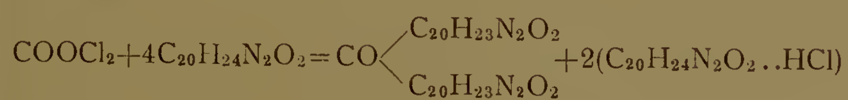
Während man sich ununterbrochen bemühte, immer neue Körper und Variationen darzustellen, welche das Chinin in seinen Wirkungen ersetzen und diesen Körper mit seinen oft unangenehmen Nebenwirkungen verdrängen sollten, was aber bis nun nicht gelungen, war man nach der anderen Seite auch bemüht, die dem Chinin anhaftenden unangenehmen Eigenschaften, wie insbesondere seinen bitteren Geschmack zu coupiren, anderseits Chininverbindungen darzustellen, welche leicht löslich sind und so es ermöglichen, das Chinin zu Injektionen zu verwenden. Unter den in jeder Pharmacopöe aufgenommenen Salzen erfreut sich bekanntlich in der Anwendung das schwefelsaure Chinin der grössten Beliebtheit. An Stelle dieses wurde vorgeschlagen, Chininchlorhydrosulfat zu verwenden, welches in Wasser sehr leicht löslich und daher zu Injektionen geeignet ist. J. B. F. Rigaud verfährt folgendermassen, um dieses leicht lösliche Doppelsalz zu erhalten: Man mischt 30 kg basisch schwefelsaures Chinin mit 24.9 l Salzsäure von 1.05 sp. G., wobei sofort Lösung des basischen Salzes erfolgt. Diese Lösung wird nun im Vakuum eingeengt und das Salz krystallisirt hernach oder man lässt einen Strom von Salzsäuregas über getrocknetes schwefelsaures Chinin streichen, wobei sich die Vereinigung unter Wärmeentwicklung vollzieht.

In gleicher Absicht hat Kreidmann ein leichtlösliches Coffein-Chininpräparat dargestellt, indem er 2 Theile salzsaures Chinin und 1 Theil Coffein in Wasser löst und der Krystallisation überlässt; nach mehrmaligem Umkrystallisiren erhält man eine Verbindung, welche 38 % Coffein, 56 % Chinin und 6.59 % Salzsäure enthält. Das Produkt löst sich in der Hälfte seines Gewichtes Wasser. Das Präparat ist als solches daher zu subkutanen Injektionen verwendbar und überdies als Vehikel für andere stark wirkende Alkaloide. Höhere Temperaturen sowie Säure oder Alkalizusatz sind bei der Darstellung zu vermeiden. Andere Absichten verfolgte man mit der Darstellung des ölsauren Chinins. Dieses in Alkohol klar lösliche Salz soll sich besonders zu Einreibungen bei Hautleiden eignen, da es, wie alle ölsauren Salze von der Haut leicht resorbirbar wird.

Von praktisch viel grösserer Wichtigkeit sind die Versuche, Chininpräparate darzustellen, denen der bittere Geschmack des Chinins

fehlt. Versuche in dieser Richtung sind in der Weise zuerst aufgenommen worden, dass man das Chinin durch das weniger bittere Cinchonin ersetzte. Doch da das Cinchonin in seinen Wirkungen weniger zuverlässig ist, ist man ausser bei Verfälschungen von dieser Art der Verwendung abgekommen. Hingegen wurde eine andere Art mehr favorisirt, nämlich das Chinin als unlösliche Verbindung zu verabreichen. Das beliebteste Präparat in dieser Richtung ist das gerbsaure Chinin der Pharmacopöe, insbesondere aber jenes gerbsaure Chinin, welches durch Fällung eines Chininsalzes mit Gerbsäure entsteht und wo dann der enstandene Niederschlag von gerbsaurem Chinin mit Wasser bis zum Schmelzen erhitzt wird, wobei er zusammenbäckt und ein fast geschmackloses Pulver liefert, das in Wasser unlöslich ist. Aber das gerbsaure Chinin leidet wieder an dem Uebelstande, dass es nur langsam und erst im Darme in seine Komponenten gespalten wird, daher die nöthige Promptheit und Sicherheit bei seiner Anwendung fehlt. Andere Versuche, durch Veresterung der Hydroxylgruppe im Loepon-Antheil des Chinins zu geschmacklosen Körpern zu gelangen, haben Präparate gezeitigt, von denen nur eines eine praktische Verwertung gefunden hat. Dieses ist der Chininkarbonsäureester, das sogenannte Euchinin.

Zuerst wurde durch Einwirkung vonPhosgengas ($COCl_2$) auf Chinin resp. Cinchonin der Chlorkohlensäureäther der beiden Basen dargestellt. Hierauf kam es, da diese Verbindungen nicht völlig die gewünschten Eigenschaften zeigen, zur Synthese des Euchinin. Später wurde noch ein Dichininkohlensäureester dargestellt, was leicht gelingt, wenn man statt in Benzol, in Pyridin oder Chloroformlösung das Phosgengas einwirken lässt. Man erhält dann



$$COOCl_2 + 4C_{20}H_{24}N_2O_2 = CO\langle{}^{C_{20}H_{23}N_2O_2}_{C_{20}H_{23}N_2O_2} + 2(C_{20}H_{24}N_2O_2\,.\,.HCl)$$

Denselben Zweck, entbittertes Chinin zu erzeugen und hierbei noch eine zweite wirksame Komponente in die Verbindung einzuführen, verfolgt die Firma Zimmer & Co., indem sie Chinin auf substituirte Isocyanate oder auf substituirte Karbaminsäurechloride einwirken lässt. Man kann auf diese Weise z. B. Chininkarbonsäureanilid (Phenylkarbaminsäurechininäther) erhalten, wenn man Chinin mit Phenylisocyanat auf 190° erwärmt und die Schmelze mit verdünnter Säure extrahirt. Das Chininkohlensäurephenetidid (Paramethoxyphenylkarbaminsäurechininäther) wird dargestellt, indem man zuerst, um eine Benzollösung des p-Aethoxyphenylkarbaminsäurechlorid zu erhalten, 2 Mol. Phenetidin in

Benzol löst und 1 Mol. in Benzol gelöstes Phosgen unter guter Kühlung damit reagiren lässt. Nach der Gleichung $2C_6H_4(OC_2H_5)NH_2 + COCl_2 = C_6H_4(OC_2H_5)NH.COCl + C_6H_4(OC_2H_5)NH_2.HCl$ bildet sich das Chlorid und salzsaures Phenetidin scheidet sich ab. Dem Filtrate setzt man 2 Mol. Chinin zu, welches sich löst und es entsteht

$$C_6H_4(OC_2H_5)NH.COCl + 2\,C_{20}H_{24}N_2O_2 = CO\left\langle\begin{matrix}OC_{20}H_{23}N_2O\\NH.C_6H_4.OC_2H_5\end{matrix}\right. + C_{20}H_{24}N_2O_2.HCl$$

Das unlösliche Präparat ist fast geschmacklos und soll den Wirkungen des Chinins die Phenetidinwirkung beigesellen. Diese Art, zwei ähnlich wirksame Komponenten in eine chemische Verbindung zu bringen, bietet therapeutisch keinen Vortheil vor einer Mischung der beiden Körper.

Euchinin hat die Formel $CO\left\langle\begin{matrix}OC_2H_5\\OC_{20}H_{23}N_2O\end{matrix}\right.$ und wird dargestellt durch Einwirkung von chlorameisensaurem Aethyl $Cl.COO.C_2H_5$ auf Chinin. Es wird Chinin in Weingeist gelöst und bei Gegenwart der berechneten Menge Aetznatron unter Kühlung und Schütteln Chlorameisenäthylester zugesetzt, die alkoholische Lösung wird mit Wasser gefällt. Das Euchinin ist zunächst gänzlich geschmacklos. Bei längerem Verweilen auf der Zunge macht sich eine ganz leichte bittere Geschmacksempfindung geltend. Es erzeugt kein bitteres Aufstossen oder bittere Geschmacksparästhesien, wie das bittere Chinin. Das salzsaure Salz des Euchinin hat im Gegensatz zu der Base selbst gegenüber dem Chinin in Bezug auf den Geschmack keine Vorzüge. Das gerbsaure Salz dagegen ist ganz geschmacklos. Dieses Präparat leistet also nicht mehr, wie das Chinin, da man ja auch aus dem Chinin zu einem geschmacklosen, gerbsauren Präparat gelangen kann. Das Verdecken der Hydroxylgruppe im Loiponantheil bewirkt keineswegs ein Aufhören des bitteren Geschmackes, auch das Acetylchinin ist ja bitter; diese Verbindungen sind nur geschmacklos, insofern sie unlöslich sind; ihre löslichen Salze sind auch alle bitter.

Auf ähnlichen Ideen beruht die Darstellung des salicylsauren Isovalerylchinins. Zuerst wird durch Einwirkung von Isovalerylchlorid auf Chinin Isovalerylchinin gewonnen, welches in ätherischer Lösung mit Salicylsäure ein Additionsprodukt liefert, welches in Wasser schwer löslich und geschmacklos ist. Dieser Körper wurde aber nicht auf den Markt gebracht.

Die Darstellung eines geschmacklosen, aber löslichen Chininpräparates steht noch immer aus, wäre aber als grosser Erfolg zu be-

zeichnen. Eines der einfachsten geschmacklosen Chininpräparate ist das Chininum albuminatum, eine Mischung von Chinin und Eiweiss, welches in Wasser unlöslich ist, weil das Eiweiss geronnen. Löslich ist es aber in salzsaurem Wasser. Das Chinaphthol, welches Riegler in Jassy in die Therapie eingeführt hat, ist β-naphthol-α-monosulfosaures Chinin. Es ist die Verbindung eines Antipyreticum, des Chinins mit einem Antisepticum, der Naphtholsulfosäure. Dieser Körper schmeckt bitter, ist in kaltem Wasser unlöslich und wird im Magensaft nicht zerlegt, erst im Darm. Seine Wirkungen sollen besonders bei septischen Darmprocessen ausgezeichnete sein und Riegler empfahl das Präparat gegen Typhus.

Anilinderivate.

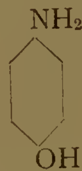
Während die bis nun betrachteten Antipyretica auf der Grundidee basirt waren, dass man zu chininähnlichen Körpern auf Grund von Betrachtung über die Konstitution dieser Base auf synthetischem Wege gelangen könne, kommen wir nun zu einer Gruppe von antipyretischen Mitteln, welche alle ihre Entstehung der fundamentalen Beobachtung von Cahn und Hepp verdanken, dass Anilin $C_6H_5.NH_2$ bezw. das Acetanilid (Antifebrin) $C_6H_5.NH.CO.CH_3$ ein starkes Entfieberungsmittel ist, welchem auch vorzügliche antineuralgische Effekte zukommen. Die ungemeine Billigkeit des Anilins als Ausgangsmaterial forderte geradezu heraus, das Anilin, welchem so vorzügliche Wirkungen zukommen, zur Synthese neuer Arzneimittel zu verwenden, welche dem theuren Chinin und dem damals ebenfalls noch theuren Antipyrin Konkurrenz machen könnten.

Das Anilin selbst und seine Salze zeigen starke antipyretische Eigenschaften, doch stösst die Verwendung dieser Base dadurch auf grosse Hindernisse, dass sie ungemein leicht resorbirt wird, ebenso wie ihre Salze und einen deletären Effekt auf die rothen Blutkörperchen ausübt, indem das Hämoglobin zu Zerfall geht. Alsbald stellt sich auch Cyanose ein.

Schwefelsaures Anilin ist nach Fay ein Krebsmittel erstes Ranges, wirkt analgetisch und desodorisirend, aber es ist grosse Vorsicht bei der Dosirung geboten, da nach 2 Stunden sich nach höheren Gaben Lippen und Nägel blau färben, Athemnoth und Schwindel auftreten.

Da nun Basen wie wir im allgemeinen Theile ausgeführt haben, durch Einführung von sauren Resten an Stelle der Wasserstoffe im

Amidrest partiell entgiftet werden und zwar aus dem Grunde, weil hierdurch die Base dem Organismus gegenüber resistenter wird, so ist es klar, dass man durch Einführung der Essigsäurerestes in das Anilin zu einem weit weniger giftigen Körper gelangen muss, als es die freie Base oder ihr Salz ist. Wenn man Eisessig auf Anilin einwirken lässt, so gelangt man zum Acetanilid, welches sich durch seine intensiv antipyretischen Eigenschaften schon in kleinen Dosen auszeichnet. Auch antineuralgische Effekte, wie sie insbesondere dem Antipyrin eigenthümlich sind, kann man mit dem Acetanilid, welches ja auch als das billigste Antipyreticum angesehen werden muss, bewirken. Acetanilid wirkt im Organismus in der Weise, dass langsam durch die oxydativen Einflüsse der Gewebe Anilin regenerirt wird. Man kann daher die Acetanilidwirkung als eine protrahirte Anilinwirkung ansehen. Und thatsächlich stimmen die Erscheinungen bei der Anilinvergiftung mit den Erscheinungen bei der Acetanilidvergiftung vollkommen überein. Nur ist der Effekt beim Acetanilid kein so prompter wie bei der Base selbst. Auch hier kommt es zu einem schweren Zerfall der rothen Blutkörperchen. Im Organismus wird vorerst die Acetylgruppe oxydirt oder abgespalten und hierauf der Benzolring in der Parastellung zum Amidrest oxydirt, so dass Paramidophenol



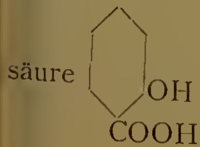
entsteht. Diese Oxydation ist als eine Entgiftung im Organismus anzusehen, welche in der Folge noch weiter ausgeführt wird, da sich das gebildete Paramidophenol mit Schwefelsäure bezw. Glykuronsäure paart, und so im Harn ausgeschieden wird. Antifebrin passirt den Körper nicht unzersetzt. Der Harn giebt beim Destilliren mit Lauge kein Anilin ab, dagegen wird reichlich Phenol (etwa $5^1/_2$ % des eingeführten Antifebrins) aus dem Harn erhalten. Ein Theil des Antifebrins geht in Orthooxykarbanil über, in einen Körper, welchem noch starke toxische Eigenschaften inne wohnen. Die Beobachtung dieser entgiftenden Funktionen des Organismus auf das Anilin, hat zur Darstellung der werthvollsten Abkömmlinge des Anilins, der Phenetidinderivate geführt.

Es war gewiss eine missverständliche Auffassung der in vielen Fällen nachtheiligen Antifebrinwirkung, wenn man als Ersatzmittel des Anilins, Toluidin $CH_3.C_6H_5.NH_2$ bezw. dessen Derivate verwendete,

denn die drei isomeren Toluidine zerstören die rothen Blutkörperchen und bilden Methämoglobin hierbei und setzen hauptsächlich dadurch die respiratorische Kapacität herab, und bewirken Ikterus und Hämoglobinurie.

Von Interesse ist hier nur, dass Anilin und Metatoluidinchlorhydrat, die respiratorische Kapacität stärker herabsetzen als die beiden anderen Toluidine. Auch die Temperatur wird durch die beiden ersteren Körper herabgesetzt, während Ortho- und Paratoluidin nur wenig antipyretisch wirken. Es scheint hier ein Zusammenhang zwischen der Methämoglobinbildung und der Temperaturherabsetzung zu bestehen. Antipyretisch wirkt von den substituirten Toluidinen nur die Metaverbindung. Nach Barbarini ist sie weniger giftig, aber stärker antipyretisch als Antifebrin. Statt des Acetylrestes als entgiftende Gruppe, kann man selbstverständlich auch andere Säureradikale einführen. Beim Anilin hat man es mit aromatischen Resten versucht, und vor allem das Benzanilid dargestellt $C_6H_5NH(CO.C_6H_5)$. Diese Verbindung ist im Organismus schon schwer spaltbar, und man brauchte erheblich grössere Dosen als vom Acetanilid, ohne besondere Vortheile mit dieser Verbindung zu erhalten. Die ebenfalls dargestellten Verbindungen Salicylanilid $C_6H_5.NH.CO.C_6H_4.OH$ und Anisanilid $C_6H_5.NH.CO.C_6H_4.OCH_3$ spalten sich, wie überhaupt die Salicylderivate der Antipyretica so schwer im Organismus auf, dass sie aus dem Grunde nicht zur Wirkung gelangen können. Man sieht hier deutlich, dass eben nur die Abspaltung der Base aus ihrer entgifteten Verbindung die antifebrile Wirkung ausübt. Kann die Base aus der Verbindung nicht herausgespalten werden, so kann auch der Körper nicht zur Wirkung gelangen.

Dass es nicht der basische Rest, die NH_2-Gruppe, ist, welchem das Anilin seine intensive antipyretische Wirkung verdankt, beweisen mehrere Umstände. Wenn man in den Benzolring, statt des Amidrestes ein Hydroxyl einführt, so gelangt man zum Phenol, welches ebenfalls entfiebernd wirkt, doch ist die Wirkung schwächer, die nothwendige Dosis eine grössere und die Entfieberung rasch vorübergehend; führt man zwei Hydroxyle ein, so gelangt man zu Körpern, welche eine entschiedene Antipyrese machen, deren Wirkung aber rauschartig verfliegt. Wird statt des zweiten Hydroxyls eine Karboxylgruppe in der Orthostellung eingeführt, so gelangt man zu einem weniger giftigen, aber entschieden stark antipyretisch wirkenden Körper, der Salicylsäure



Auch die Einführung anderer basischer Reste bewirkt,

dass der gebildete Körper ein Antipyreticum wird. Wenn man statt des Amidrestes in den Benzolring den Hydrazinrest einführt, so kommt man zum Phenylhydrazin $C_6H_5.NH.NH_2$, welchem noch weit intensivere antipyretische Fähigkeiten eigen sind, als dem Anilin. Wir glauben daher, behaupten zu können, dass es nicht der basische Rest ist, welchem das Anilin seine antipyretische Wirkung verdankt, sondern dass dies eine Eigenschaft des Benzolringes, wie auch anderer Ringe, z. B. des Chinolinringes ist, welche aber durch Einführung von leicht reaktionsfähigen Seitengruppen zur stärkeren Geltung gebracht wird.

Die Hydroxyle lassen diese Wirkung schwächer, die basischen Reste stärker hervortreten, und zwar um so stärker, je reaktionsfähiger sie sind. Daher wirkt Anilin stärker als Phenol, aber schwächer als Phenylhydrazin. Die reagirende Gruppe bringt den Ring nur zur Wirkung, ist aber nicht selbst (in Bezug auf die Antipyrese) das Wirksame.

Dieses zeigen auch interessante vergleichende Versuche mit verschiedenen aromatischen Aminen. Die Amine wurden in wässeriger Lösung Meerschweinchen subcutan eingesprizt. Die Giftwirkung des Anilins äussert sich bei Thieren in einer lebhaften, aber vorübergehenden Erregung; an ihre Stelle tritt bald eine Art Schauer, die sich über den ganzen Körper verbreitet und bis zum Tode des Thieres andauert. Die Körpertemperatur erleidet eine Erniedrigung um mehrere Grade. Es folgen dann heftige Zuckungen, welche mit einer Lähmung endigen, und die Thiere sterben schliesslich in einem Zustand von Schlafsucht einige Stunden nach erfolgter Injektion. Die lebhafte Wirkung auf die Organe äussert sich in einem intensiven und allgemeinen Blutandrang in den Geweben. Die Giftwirkung des Anilins ist ziemlich scharf hervortretend; es genügt im Durchschnitt 0,05 g für ein Gewicht von 100 g, um bei einem Meerschweinchen den Tod herbeizuführen. Die energische Wirkung der Amidogruppe erfährt dadurch eine Bestätigung. Es giebt indessen keinen wesentlichen Unterschied zwischen der Giftwirkung des Benzols und der des Anilins. Durch Einführung der Amidogruppe in den Benzolkern werden nur die dem Benzol eigenthümlichen physiologischen Eigenschaften verstärkt. Sie waren sozusagen in latentem Zustand vorhanden und verriethen ihre Anwesenheit nur in viel geringerem Maasse. Die Erscheinungen, welche bei der Anwendung von Anilin auftreten, wiederholen sich im allgemeinen bei der ganzen Reihe der untersuchten Körper und sind nur mehr oder weniger hervortretend durch jeweiligen Eintritt einer neuen Gruppe. Die folgende Uebersicht giebt eine Zusammenstellung der

hauptsächlichsten Eigenschaften dieser Körper. Die mittleren kleinsten Dosen sind auf die des Anilins als Einheit bezogen.

Angewendete Substanz	Formel	Wirksame Dosen	Physiologische Wirkungen.
Anilin	$C_6H_5NH_2$	1,0	Erregung, Zuckungen.
Schwefelsaures Anilin	$(C_6H_5NH_2)_2H_2SO_4$	1,1	Erregung, Zuckungen.
Ortho-Toluidin	$C_6H_4{<}{NH_2 \atop CH_3}$	1,8	Es tritt kein merklicher Unterschied zwischen dem Anilin u. den 3 Isomeren hervor.
Meta-Toluidin		1,2	
Para-Toluidin		1,1	
Methylanilin	$C_6H_5NHCH_3$	0,7	Geringe Verzögerung des Eintrittes der Zuckungen.
Benzylamin	$C_6H_5CH_2NH_2$	0,5	Die charakteristische Giftwirkung des Anilins tritt in den Hintergrund; es treten vorwiegend Schwindelerscheinungen auf.
Ortho-Phenylendiamin	$C_6H_4{<}{NH_2 \atop NH_2}$	0,2	Keine Zuckungen.
Meta-Phenylendiamin		0,9	
Para-Phenylendiamin		0,4	
Phenylhydrazin	$C_6H_5NHNH_2$	0,1	Die Zuckungen sind weniger hervortretend.
Natriumsalz der Benzolsulfosäure	$C_6H_5SO_2ONa$	11	Erregung und geringe Zuckungen.
Natriumsalz der Ortho-Amidobenzoesäure	$C_6H_4{<}{NH_2 \atop COONa}$	4	Keine Zuckungen.
Meta-Amidobenzoesäure		12	
Para-Amidobenzoesäure		11	
Natriumsalz der Ortho-Amidobenzolsulfosäure	$C_6H_4{<}{NH_2 \atop SO_2ONa}$	7	Weniger Erregung. Keine Zuckungen.
Meta-Amidobenzolsulfosäure		12	
Para-Amidobenzolsulfosäure		13	

Angewendete Substanz	Formel	Wirksame Dosen	Physiologische Wirkungen.
Cosaprin	$C_6H_4\langle^{NHCOCH_3 (1)}_{SO_2ONa (4)}$	14	Weniger Erregung. Keine Zuckungen.
Ortho-Amidophenol	$C_6H_4\langle^{OH}_{NH_2}$	1,4	Keine Zuckungen.
Meta-Amidophenol		0,8	
Para-Amidophenol		0,9	
Phenylhydroxylamin	$C_6H_5NH_2.OH$	0,1	Keine Zuckungen.
Diamidophenol	C_6H_3—NH_2 (1), NH_2 (2), OH (4)	0,1	Keine Zuckungen.

Vergleicht man auf der einen Seite die Ortho-, Meta- und Paraderivate und auf der anderen Seite die Isomeren, welche in der Seitenkette einfach substituirt sind, so kommt man zu dem Schlusse, dass immer die letzteren eine giftige Wirkung ausüben. Es scheint, dass die Länge der Seitenkette durch ihr Gewicht einen gewissen Einfluss auf die Giftigkeit ausübt. Vergleicht man dagegen die Isomeren in Ortho-, Meta- und Para-Stellung allein, so bemerkt man, dass es in der That nicht möglich scheint, sie nach dem Maasse ihrer Giftigkeit systematisch zu ordnen. Anilin und Phenol äussern die gleiche Giftwirkung. Stellt man die in den beiden Reihen in der gleichen Art gewonnenen Derivate einander gegenüber, so bemerkt man, dass in keinem der einzelnen Fälle eine vollständige Uebereinstimmung zu erreichen ist.

Phenolreihe.			Anilinreihe.		
Körper	Mittlere Giftwirkung	Physiologische Wirkung	Körper	Mittlere Giftwirkung	Physiologische Wirkung
Phenol	0,045—0,055	Erregung u. Zuckungen.	Anilin	0,051—0,052	Erregung u. Zuckungen.
Kresol	0,020—0,035 p > o > m	Erregung u. Zuckungen.	Toluidin	0,052—0,098 p > m > o	Erregung u. Zuckungen.
Anisol	0,35—0,40	wenig Erregung, keine Zuckungen.	Methylanilin	0,037—0,040	wenig Erregung, keine Zuckungen.
Benzylalkohol	0,17	keine Erregung, keine Zuckungen.	Benzylamin	0,025—0,050	die Zuckung. treten in einer besonderen Form auf.

Phenolreihe.			Anilinreihe.		
Körper	Mittlere Giftwirkung	Physiologische Wirkung	Körper	Mittlere Giftwirkung	Physiologische Wirkung
Oxyphenol	0,20—0,05 o > p > m	Erregung u. Zuckungen.	Diamin	0,015—0,050 o > p > m	keine Erregung, keine Zuckungen.
Oxybenzoesäure	0,09—0,10	Erregung.	Amidobenzoesäure	0,20—0,60 o > m > p	keine Erregung.

Die Abweichungen in den beiden Reihen scheinen hauptsächlich ihren Grund in dem verschiedenen Verlauf der Vergiftung zu haben. Die Verschiedenheit wird bedingt: 1. durch die Thatsache, dass bei den Aminen im allgemeinen ein mehr oder weniger hervortretender basischer Charakter des Moleküls vorhanden ist, während die Phenole wie eine schwache Säure wirken und 2. durch den Unterschied der chemischen Funktionen, welche mehr oder weniger thätig sind; so ist z. B. die Funktion des Alkohols viel weniger giftig als die der primären Amine.

Einen weiteren Beweis, dass es der aromatische Kern ist, welcher die antipyretische Wirkung macht, hat Oddo erbracht als er das Triazobenzol untersuchte. $C_6H_5.N\langle{N \atop N}$ (N=N Ring)

Auf Säugethiere wirkt es energisch antipyretisch und antalgisch. Beide Wirkungen entwickeln sich erst nach längerer oder weniger langer Zeit nach der Eingabe in den Magen. Es hängt dies ausser mit der Unlöslichkeit der Substanz mit der Umwandlung zusammen, die sie wahrscheinlich in dem Verdauungskanal erfährt. Als Stütze der Annahme kann man die Unterschiede in der aktiven Dose annehmen. Bei Hunden bewirken Dosen von 0.17—0.33 g pro kg. schon beträchtliche Temperaturerniedrigung, Erscheinungen allgemeiner Lähmung und manchmal den Tod. Bei Kaninchen dagegen, bei denen bekanntlich die Menge der HCl im Magensafte viel kleiner ist, bewirken Dosen von 0.5 g pro kg Thier keine wahrnehmbaren Erscheinungen und erst mit 1 g pro kg zeigen sich schwere Symptome. Bei Fröschen beobachtet man nach Einführung von Triazobenzol konvulsivische Bewegungen, welche bei Säugethieren fehlen und ausserdem Verminderung der Frequenz des Herzschlages, die bei Säugethieren beträchtlich vermehrt ist. Benzamid $C_6H_5CO.NH_2$ verhält sich bei Säugethieren als schwaches Antipyreticum, seine Wirkung zeigt sich schnell und ver-

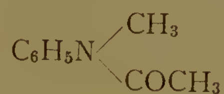
schwindet wieder schnell. Aber nicht allen ringförmig gebundenen Körpern kommen antipyretische Eigenschaften zu. So wirkten Naphthalinderivate gar nicht antipyretisch und waren auch sonst physiologisch gänzlich unwirksam. In dieser Richtung untersuchte Oddo den Aethylester der α-Naphthylazoacetessigsäure $C_{10}H_7N:N.CH\langle{}^{COCH_3}_{COO.C_2H_5}$ Derselbe wurde bereitet durch Einwirkung von einem Mol. α-Diazonaphthalinchlorid auf ein Mol. der Kaliumverbindung des Acetessigesters. Ferner war auch das weiter untersuchte α-Acetonaphthalid (aus α-Naphthylamin und Eisessig dargestellt) physiologisch ganz unwirksam. Da beide Verbindungen unwirksam waren, so muss die Inaktivität auf der Anwesenheit des Naphthalinkernes beruhen. Auch Phenanthren $\begin{matrix} C_6H_4.CH \\ | \\ C_6H_4.CH \end{matrix}$ war ohne jede Wirkung.

Während also die Benzolderivate, soweit untersucht antipyretisch wirken, fehlt diese Wirkung bei den Naphthalin- und Phenanthrenderivaten vollständig. Diesen Unterschied erklärt Oddo durch die verschiedene Natur der Kerne, welche den Verbindungen zu Grunde liegen, nach den Ideen von Bamberger und Bayer. Obgleich die Naphtalinderivate im allgemeinen chemisch den Charakter der Benzolderivate besitzen, zeigen sie doch verschiedene Abweichungen. Bamberger nimmt an, dass die Benzolringe im Naphthalin anders konstituirt sind als im eigentlichen Benzol und stellt für dasselbe eine der centrischen Benzolformel von Bayer ähnliche Formel auf, mit eigenthümlichen potentiellen oder centrischen Bindungen der vierten C-Valenzen. Nach dieser Formel sind im Naphthalin die beiden mittleren C-Atome nicht direkt mit einander verbunden, sondern äussern je zwei potentielle oder centrische Valenzen. Da sich das Phenanthren vom Naphthalin oder vom Diphenyl ableiten lässt, so gilt dieses auch für diese Substanz. Es ist thatsächlich von grösstem Interesse wie sich der chemische Unterschied in den Bindungen zwischen Benzol und Naphthalin, bezw. Phenanthren in der physiologischen Wirkung äussert, wir erinneren bei dieser Gelegenheit daran, dass das Diphenyl selbst völlig wirkungslos ist, wohl aus denselben chemischen Gründen.

Es erübrigt noch die Besprechung einiger Derivate des Anilins, welchen ein mehr theoretisches Interesse zukommt, da sich an ihnen einige Regeln leicht demonstriren lassen. Das Formanilid $C_6H_5.NH.CO.H$, welches man beim raschen Destilliren des Anilins mit Oxalsäure erhält oder beim Behandeln von Anilin mit Ameisensäureester, wirkt

sehr kräftig antipyretisch, analgetisch und lokalanästhetisch, ist aber giftiger als Acetanilid, weil es sich schon durch verdünnte Säuren in seine Komponenten zerlegen lässt.

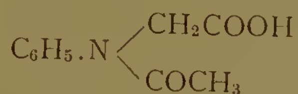
Ersetzt man im Anilin den einen Wasserstoff der Amidgruppe durch ein Essigsäureradikal, den zweiten durch eine Methylgruppe, so erhält man Exalgin



$$C_6H_5N\begin{cases}CH_3\\COCH_3\end{cases}$$

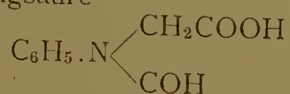
einen Körper, welcher vor dem Acetanilid keine wesentlichen Vorzüge zeigt und sich auch in der Therapie nicht behaupten konnte, da er äusserst giftige Nebenwirkungen hat. Eine ähnliche Erfahrung hat man ja auch beim Phenylhydrazin gemacht, wo der Ersatz der beiden reaktionsfähigen Wasserstoffe des basischen Restes durch fette Reste die unangenehmen Nebenwirkungen der Grundsubstanz, insbesondere die zerstörende Wirkung auf den rothen Blutfarbstoff aufzuheben keineswegs in der Lage war.

Wenn man aus dem Acetanilid und aus dem Formanilid durch Reaktion mit Chloressigsäure die Acetanilidoessigsäure



$$C_6H_5.N\begin{cases}CH_2COOH\\COCH_3\end{cases}$$

und die Formanilidoessigsäure

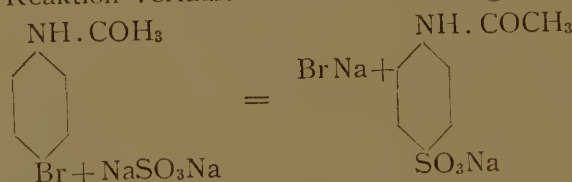


$$C_6H_5.N\begin{cases}CH_2COOH\\COH\end{cases}$$

erhält, so bekommt man wegen der Gegenwart der Säure resp. weil man die Base eigentlich in eine Säure verwandelt hat, therapeutisch unwirksame Körper. Die Acetanilidoessigsäure verursacht in Dosen von 4 gr beim Menschen keine Störungen. Die Formanilidoessigsäure bleibt aber wegen der leichten Abspaltbarkeit des Ameisenrestes etwa so giftig wie das Formanilid, ist aber therapeutisch unwirksam. Die Ursache der therapeutischen Unwirksamkeit der beiden Essigsäuren liegt in der grossen Beständigkeit der beiden Substanzen, welche durch die Verwandlung in saure Körper bedingt ist. Im Harn kann man keine Paraamidophenolreaktion nach Darreichung der Acetanilidoessigsäure beobachten, ein, wie wir später sehen werden, sicherer Beweis für den Umstand, dass diese Substanz im Organismus keine Veränderung erleidet und ihn daher auch ohne gewirkt zu haben passirt.

Aus demselben Grunde muss die von der Firma Hoffmann Laroche eingeführte Sulfoverbindung des Acetanilids unwirksam sein.

Diese Verbindung $C_6H_4 \begin{cases} NH.COCH_3 \ (1.) \\ SO_3Na \ (4.) \end{cases}$ Cosaprin genannt, wird dargestellt durch Erhitzen von p-sulfanilsaurem Natrium mit Eisessig. Zu dem gleichen Körper kann man gelangen, wenn man Kernhalogensubstitutionsprodukte des Acetanilids, seiner Homologen und Substitutionsprodukte in einem geeigneten Verdünnungsmittel im Autoclaven bei 150°—200° mit saurem oder neutralem schwefligsaurem Natron behandelt. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung



Ebenso kann man die freie Acetanilidsulfosäure und deren Homologen darstellen und abscheiden, wenn man Acetanilid, Acet-p-Xylid mit rauchender Schwefelsäure behandelt, auf 30—40° erwärmt, bis eine Probe in Alkali klar löslich ist. Beim Eingiessen in wenig Eiswasser fallen die Krystalle des Sulfoproduktes aus, die man nun in wenig warmem Wasser löst und durch Eintragen von rauchender Schwefelsäure und Abkühlen zur Krystallisation bringt. Dieser Körper ist hygroskopisch und in Wasser leicht löslich. Er ist vollkommen unschädlich und nach den vorliegenden Angaben ist höchstens die kurze Dauer der Wirkungen unvortheilhaft. Aus den angeführten Gründen halten wir diesen Körper sowie die entsprechende Phenacetinverbindung für ganz unwirksam, wenn man Wirkungen überhaupt erzielte, so kann es sich nur um Beimengungen eines anderen, aber wirksamen Körpers handeln. Die Wirkung einer solchen Verbindung stünde ohne jede Analogie da. Von einer Abspaltung des wirksamen Anilins aus dieser Verbindung innerhalb des Organismus kann ja keine Rede sein.

Schliesslich ist noch ein Versuch zu erwähnen den die Farbwerke Elberfeld unternommen haben um leicht lösliche Derivate des Antifebrins, des Phenacetins etc. herzustellen. Durch Einführung der Sulfogruppe in die ω-Stellung des Acetanilids und dessen Substitutionsprodukte gelangt man zu leicht löslichen Derivaten die gute antipyretische Wirkungen angeblich haben sollen, die aber nie verwendet wurden! Um diese Körper zu gewinnen erhitzt man molekulare Mengen von ω-Chloracetanilid mit Natriumsulfit in wässeriger Lösung zum Kochen, aus dem Filtrat krystallisirt beim Erkalten des Natriumsalz der ω-Acetanilidsulfosäure $C_6H_5NH.COCH_2SO_3Na$.

Das nothwendige ω-Halogenacetanilid erhält man durch Behandeln des monochloressigsauren Anilins mit Phosphorsäureanhydrid.

Wenn man auf Amidokrotonsäureanilid Essigsäureanhydrid einwirken lässt, erhält man einen sehr beständigen, stark basischen Körper, welcher aber nicht das erwartete Acetylamidokrotonsäureanilid ist. Der Körper wirkt antipyretisch. Nähere Angaben liegen nicht vor.

Lässt man Chlorameisenester auf Anilin einwirken, so erhält man nach der Gleichung $C_6H_5NH_2 + ClCOOC_2H_5 = C_6H_5NHCOOC_2H_5 + HCl$ Phenylurethan, welches den Phantasienamen Euphorin erhielt. In seiner antipyretischen Wirkung sehr schwankend, macht es keine Methämoglobinbildung, hat aber erhebliche antiseptische Wirkungen. Es hat einen angenehmen zarten aromatischen Geruch. Es besitzt keine Vorzüge vor den antipyretischen Standardpräparaten und konnte sich neben ihnen nicht behaupten. Während der Apyrexie soll, anscheinend durch den Aethylrest, Euphorie auftreten.

Das Phenylurethan erhöht beim Gebrauch die gepaarten Sulfate im Harne und wird zum kleinen Theil als Paraoxyphenylurethan ausgeschieden, welch letzteres weniger giftig ist als die eingeführte Muttersubstanz. Es erfolgt hier also ein ganz analoger Entgiftungsprocess, wie wir ihn beim Anilin kennen gelernt haben, welches nach Schmiedeberg zu Paramidophenol im Organismus oxydirt und hierbei an Giftigkeit einbüsst. Das Phenylurethan, 1874 von Weddige dargestellt, wurde von Giacosa aus dem Grunde physiologisch untersucht, weil er eine Beeinflussung der Phenylgruppe durch die Aethylgruppe zu erzielen hoffte, ähnlich wie im Urethan der Einfluss der Aethylgruppe auf die NH_2-Gruppe sich kund thut. Das Urethan (der Aethyläther der Karbaminsäure) wurde von Schmiedeberg als Schlafmittel empfohlen. Als Urethanabkömmling wirkt das Euphorin (Phenylurethan) in grossen Dosen lähmend auf das Nervensystem, in mittleren hemmt es die Stoffwechselvorgänge. Das Herz wird nicht in schädlicher Weise beeinflusst. Die Lähmungserscheinungen, welche sich bei Fröschen nach Injektion kleiner Dosen zeigen sind centralen Ursprungs, analog denjenigen bei akutem Alkoholismus. Die antipyretische Wirkung beim Menschen hängt von der Erweiterung der peripheren Gefässe ab.

Während das Methylsubstitutionsprodukt des Acetanilid (Exalgin) ein heftiges Gift darstellt, das epileptische Konvulsionen, maniakalische Anfälle, Zittern der Glieder, Cyanose und Kollaps hervorruft, ist das Methylsubstitutionsprodukt des Phenylurethans, das Methyleuphorin $N(CH_3)(C_6H_5).COO.C_2H_5$, ein fast indifferenter Körper. Nach Ingestion giebt der Harn nach Kochen mit Schwefelsäure direkt die Indophenolreaktion.

Paramidophenolderivate.

Der nächste grosse Fortschritt auf dem Gebiete der synthetischen Antipyretica wurde durch das Studium der Stoffwechselprodukte des Acetanilids hervorgerufen. Während die Entdeckung der antipyretischen und antineuralgischen Wirkung des Acetanilids eine mehr zufällige war, war das Studium der verschiedenartigen Derivate des Acetanilids etwas Bewusstes und Beabsichtigtes. Die synthetische Chemie suchte nach anderwärts erprobten Analogien oder nach neuen Gesichtspunkten, die sich aus physiologisch-chemischen Kenntnissen ergaben, aus dem als Ausgangssubstanz so billigen Anilin neue Körper zu schaffen, denen wohl die antipyretischen und antineuralgischen Eigenschaften des Acetanilids eigen, die aber frei waren von jener verderblichen Wirkung des Acetanilids auf die rothen Blutkörperchen.

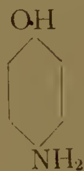
Anilin



NH_2

Paramidophenol

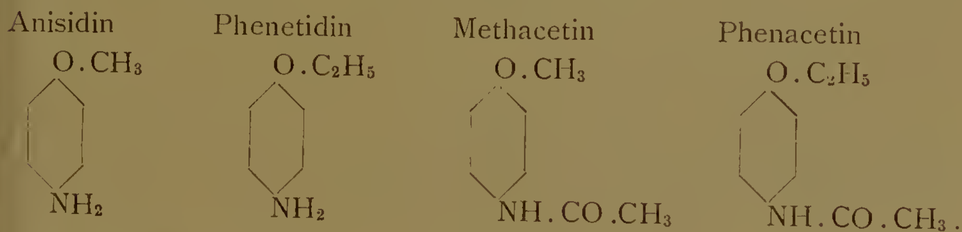
OH



NH_2

Nun war aus den Untersuchungen von Schmiedeberg bekannt, dass der Organismus das Anilin in der Weise verändert und entgiftet, dass er es in der Parastellung oxydirt, aus dem Anilin entsteht Paramidophenol. Auf dieser Grundbeobachtung beruht die Synthese verschiedenartiger Paramidophenolderivate, in welcher Gruppe wohl das Phenacetin die grösste Bedeutung erlangt hat. Das Paramidophenol erweist sich schon als weit ungiftiger, als das Anilin, aber auch dem Paramidophenol kommt noch eine, wenn auch weit weniger intensive, Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen zu, auch die Verfütterung von Paramidophenol führt zur Methämoglobinbildung. Die Abschwächung des Paramidophenols durch Einführung einer Acetylgruppe in den basischen Rest hatte noch immer nicht die gewünschte Wirkung. Das freiwerdende Paramidophenol war auch in der Lage, schädliche Wirkungen auszuüben. Man sah sich daher genöthigt, auch das freie Hydroxyl des Paramidophenols durch Acetyl- oder Alkylreste zu schliessen. So wurden dargestellt das Diacetylparamidophenol $CH_3CO.NH.C_6H_5.O.CO.CH_3$., welches schon viel weniger unangenehme Nebenwirkungen zeigte, wie das Paramidophenol. Aber einige seiner Nebenwirkungen lassen es in seinen therapeutischen Effekten hinter dem Phenacetin rangiren. Es ist nun nach dem im

allgemeinen Theil Ausgeführten von vorneherein klar, dass die Variationsmöglichkeiten beim Paramidophenol umso mehr anwachsen, als man einerseits den Amidwasserstoff durch verschiedene saure und Alkylreste ersetzen kann, anderseits den Hydroxylwasserstoff sowohl durch saure Reste als auch durch Alkylreste. Und es hat wahrlich an den verschiedensten Versuchen dieser Art nicht gefehlt. Da schliesslich und endlich nur das im Organismus sich abspaltende Paramidophenol das wirksame in all diesen Präparaten ist, so haben mutatis mutandis alle sich vom Paramidophenol ableitenden Verbindungen, welche nach dem eben ausgeführten Schema aufgebaut sind, nach Massgabe des sich abspaltenden Paramidophenols identische Wirkungen. Ersetzt man nun, wie es Mering gethan, im Acetylamidophenol oder im Diacetylamidophenol die Wasserstoffe durch Propionyl- oder Butyrylreste, so erhält man gleichartig wirkende Substanzen, welche jedoch wegen ihrer ungemein schweren Löslichkeit nur sehr langsam zur Wirkung gelangen und daher vor dem Standardpräparat dieser Reihe, dem Phenacetin, keine Vorzüge besitzen. Wird im Acetylparamidophenol der Hydroxylwasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt, so kommt man zum Methacetin, wird der Hydroxylwasserstoff durch eine Aethylgruppe ersetzt, so gelangt man zum Phenacetin. Das Phenetidin ist Paramidoäthoxyphenol und bildet die Grundlage zur Synthese einer Reihe von antipyretischen Mitteln, von denen sich einige das Bürgerrecht in der Pharmakotherapie erworben haben.



Für diese Phenetidinverbindungen, sowie für alle Derivate des Anilins stimmt die Harnack'sche Theorie, dass, je stärker eine Verbindung substituirt ist, d. h. mit je mehr oder mit je längeren Seitenketten, desto weniger giftig ist sie, während die einfacheren Verbindungen viel zu heftig und viel zu rapid wirken, um gefahrlos als Antipyretica dienen zu können. Aber die Seitenketten müssen gewisse Eigenschaften haben. Sie müssen, wie es scheint, im Körper angreifbar sein, damit die Verbindung keinen zu starren Charakter gewinne und allmählich die einfachere aus der komplicirteren im Organismus hervorgehe. Es wurde von einer Seite zwar behauptet, dass es nicht das Paramidophenol sei, bezw. das Anilin, welches die antipyretische Wirkung im

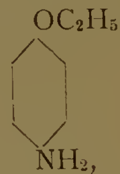
Antifebrin und im Phenacetin bedinge, sondern dass es die Gruppe $HNCH_3CO$ sei, auf welche es bei der Antipyrese ankomme. Aber Liebreich zeigte schon, dass diese Annahme ganz unrichtig ist. So enthält die β-Acetylamidosalicylsäure $OH.C_6H_3(NH.CO.CH_3).COOH$ diese Gruppe und ausserdem noch die Salicylsäure, welche ja an und für sich schon antipyretisch wirkt. Und trotzdem hat dieser Körper eine kaum merkliche Einwirkung auf die Temperaturerniedrigung.

Das freie Phenetidin ist naturgemäss viel giftiger als das acetylirte. Es eignet sich auch weder frei noch als Salz keineswegs in der Therapie und kann mit dem Phenacetin durchaus nicht konkurriren.

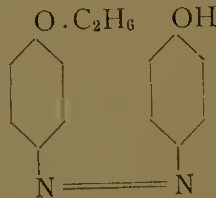
Das Phenacetin, der wichtigste Repräsentant dieser Gruppe und der erste Körper, der aus dieser Gruppe auf den Markt kam, wird nach folgenden Methoden dargestellt:

Man ging ursprünglich vom Paranitrophenol aus, welches man mittels Halogenäthyl in den Paranitrophenoäthyläther verwandelte. Durch Reduktion dieses Aethers gelangt man zum Phenetidin, d. i. Paraamidoäthoxyphenol. Durch Kochen mit Eisessig erhält man so das Acetylderivat, das Phenacetin.

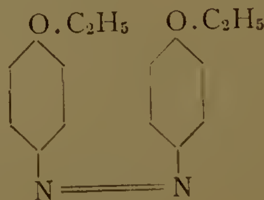
Technisch wird vielfach folgendes Verfahren angewandt. Das Paranitrophenol lässt sich nicht in guter Ausbeute erhalten und schwer rein darstellen. Man diazotirt Paramidophenetol



behandelt das Diazoderivat mit Phenol und Soda, wobei sich Aethyldioxyazobenzol



quantitativ abscheidet. Dieses führt man nun durch Aethyliren in das symmetrische Diäthyldioxyazobenzol



über. Wenn man nun diesen Körper mit Zinn und Salzsäure reducirt, so erhält man zwei Moleküle Phenetidin, von denen das eine acetylirt wird und Phenacetin liefert, während das andere wieder zur Darstellung einer neuen Menge Phenetidin dient.

Täuber empfahl eine Methode, bei welcher zuerst Acet-p-Amidophenol dargestellt wird, welches dann mit äthylschwefelsaurem Kali erhitzt, direkt Phenacetin giebt.

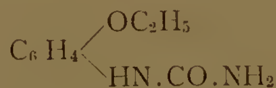
Selbstredend kann man nach den gleichen Methoden zum Methacetin gelangen; es wird bei denselben Processen nur methoxylirt statt äthoxylirt.

Es ist ein charakteristisches Zeichen für die ganze Gruppe der sich vom Anilin oder Paramidophenol ableitenden Körper, dass wenn sie in den Organismus gelangen und wirksam sind, der Harn die Indophenolreaktion giebt. Diese wird in der Weise aufgeführt, dass man zum Harn 2 Tropfen Salzsäure und 2 Tropfen von einer 1⁰/₀igen Natriumnitritlösung zusetzt, wodurch das Phenetidin diazotirt wird. Setzt man nun eine alkalische Naphtollösung zu, so kuppelt sich die Diazoverbindung mit Naphtol und es entsteht eine Rothfärbung, die beim Ansäuern mit Salzsäure einer Violettfärbung Platz macht. Wenn Anilin- und Phenetidinderivate im Thierversuch beim Verfüttern keine Antipyrese erzeugen, so lässt sich immer auch zeigen, dass der Harn keine Indophenolreaktion giebt. Bei starker Antipyrese bekommt man starke Indophenolreaktion, bei schwacher Antipyrese eine geringe Indophenolreaktion. Treupel und Hinsberg formulirten daraus das Gesetz: die antipyretische Wirkung der Anilin- und Amidophenolderivate ist, soweit es sich übersehen lässt, innerhalb gewisser Grenzen, der Menge des im Organismus abgespaltenen Paramidophenol oder p-Acetylamidophenol proportional oder annähernd proportional. (Mörner hat gezeigt, dass ein kleiner Theil des eingeführten Phenacetins als Acetylparamidophenolschwefelsäure ausgeschieden wird, ein Theil wahrscheinlich als Phenacetin und ein Theil in einer links drehenden Verbindung, wahrscheinlich als gepaarte Glykuronsäure.)

Der Satz, dass bei den Verbindungen der Anilin- und p-Amidophenolgruppe (Anilinderivate und p-Amidophenolderivate, die im Benzolkern nicht weiter substituirt sind), das Zustandekommen der antipyretischen Wirkung mit dem Auftreten von p-Amidophenol oder einem n-Acidylamidophenol im Organismus verknüpft ist, hat sich weiterhin bestätigt, als Treupel und Hinsberg ihre Untersuchungen auf andere Körper derselben Gruppe ausdehnten. Alle echten Antipyretica und Antalgica spalten sich im Organismus unter Bildung von p-Amidophenol oder Acidylamidophenol. Dagegen zeigt der Harn nach Eingabe

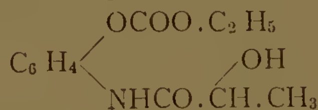
antipyretisch unwirksamer Präparate niemals eine Indophenolreaktion. Die Wirkungen eines Präparates variiren hinsichtlich der Intensität bei verschiedenen Individuen stark. Treupel und Hinsberg untersuchten folgende Körper:

1. Dulcin.



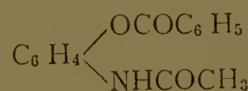
Antipyretisch, sehr süss, keine Nebenwirkungen.

2. Laktylamidophenoläthylkarbonat.



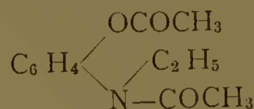
Antipyretisch, toxische Erscheinungen, die nämlichen wie beim Phenacetin und Methacetin in gleichen Dosen verabreicht. Narkotische Wirkung geringer. Zerlegung im Organismus langsamer.

3. Acetamidophenolbenzoat.



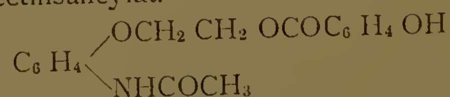
Wirkungen schwächer als des Phenacetins, langsamere Zerlegung. Antipyretisch.

4. Acetäthylamidophenolacetat.



Rauschzustand mit Taumeln, Aehnlichkeit in der Wirkung mit dem verwandten Aethylphenacetin, nur ist der Rauschzustand viel rascher verlaufend als bei jener Verbindung und die narkotische Wirkung tritt mehr zurück. Nur schwach antipyretisch beim Menschen. Dagegen sind antineuralgische und wahrscheinlich auch narkotische Eigenschaften vorhanden.

5. Oxyphenacetinsalicylat.



Wird im Organismus in Salicylsäure und wahrscheinlich Oxyphenacetin gespalten, welches dann ähnlich dem Phenacetin in Acetamidophenol übergeht. Im Harne Indophenol und Salicylsäurereaktion. Supponirte Spaltungsprodukte und auch sonstige physiologische Eigenschaften, namentlich schwach narkotische Wirkung, stimmen zusammen. Beim Menschen ist es nur unbedeutend antipyretisch, weil es relativ lang-

sam zerlegt und die Anhäufung der Spaltungsprodukte verhindert wird. Dagegen besitzt es antineuralgische und antirheumatische Eigenschaften.

Eine Regelmässigkeit ergiebt sich bei den in der OH-Gruppe acidylirten Amidophenolen:

$$C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}O.COO.C_2H_5\\ NHCOCH(OH)-CH_3\end{array}\right. \quad \text{und} \quad C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}OCOC_6H_5\\ NHCOCH_3\end{array}\right.$$

Diese Verbindungen scheinen sich im thierischen Organismus etwas langsamer zu spalten als die Alkyläther der N-Acidylamidophenole (Phenacetin, Laktophenin). Ferner ist der physiologische Koefficient der in die Hydroxylgruppe eintretenden Acidylgruppen anscheinend weit kleiner, als derjenige, der an gleicher Stelle eintretenden Alkylgruppen.

Die chemisch recht weit auseinander liegenden Verbindungen

$$C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}O.COO.C_2H_5\\ NHCOCH_3\end{array}\right. \quad \text{resp.} \quad C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}O.COO.C_2H_5\\ NHCOCH(OH)-CH_3\end{array}\right.$$

$$\text{und } C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}OCOC_6H_5\\ NHCOCH_3\end{array}\right.$$

stehen einander physiologisch noch recht nahe, namentlich in Bezug auf antipyretische und antineuralgische Eigenschaften, während die chemisch nur durch eine CH_2Gruppe unterschiedenen Verbindungen

$$C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}OC_2H_5\\ NHCOCH_3\end{array}\right. \quad \text{und} \quad C_6H_4\left\langle\begin{array}{l}O-C_3H_7\\ NH-CO-CH_3\end{array}\right.$$

schon beträchtlich physiologische Differenzen aufweisen.

Aethylphenacetin besitzt bemerkenswerthe narkotische Eigenschaften. Die Wirkung der Substitution des H von OH und NH im Paraamidophenol ist die folgende. Acetamidophenol hat kräftige antipyretische, antineuralgische und wahrscheinlich schwach narkotische Eigenschaften. Substitution des H der Hydroxylgruppe: 1. durch Methyl: Antipyretische und antineuralgische Wirkung etwas verstärkt. Geringere Methämoglobinbildung im Blut. 2. durch Aethyl: Antipyretische Wirkung erhalten. Narkotische Wirkung verstärkt. Viel geringere Methämoglobinbildung im Blut. 3. durch Propyl: Antipyretische Wirkung erhalten, eher etwas schwächer. Methämoglobinbildung im Blut verringert, aber stärker als bei Methyl und Aethyl. 4. durch Amyl: Antipyretische Wirkung verringert.

Das Maximum der antipyretischen und antineuralgischen Wirksamkeit liegt bei der Methylgruppe, die geringste Giftigkeit hat die

Aethylgruppe. Die antipyretischen Eigenschaften nehmen mit steigender Grösse der substituirten Alkylgruppen ab.

Substitution des Wasserstoffs der Imidgruppe: 1. durch Aethyl: Antipyretische und narkotische Eigenschaften nahezu gleich Null. Methämoglobinbildung im Blut nicht nachweisbar.

Substitution des Wasserstoffs der NH-Gruppe bei gleichzeitiger Besetzung des Wasserstoffs der OH-Gruppe (durch Aethyl).

1. Durch CH_3. Beim Hunde: Die narkotische Wirkung sehr verstärkt, die Methämoglobinbildung im Blut vermindert.

   Beim Menschen: Die narkotische Wirkung verstärkt, die antineuralgische Wirkung ebenfalls verstärkt, die antipyretische Wirkung erhalten. Reizwirkung auf Magen und Nieren.

2. Durch C_2H_5. Beim Hunde: Die narkotische Wirkung sehr verstärkt, die Methämoglobinbildung im Blut vermindert.

   Beim Menschen: Antipyretische und antineuralgische Wirkung erhalten.

3. Durch C_3H_7. Beim Hunde: Die narkotische Wirkung im ganzen geringer als bei Aethyl und Methyl. Rascher Ablauf.

   Beim Menschen im ganzen geringer.

4. Durch C_5H_{11}. Die narkotische Wirkung sehr gering.

Das Maximum der narkotischen und antineuralgischen Wirkung liegt bei Methyl (beim Hunde ist die Aethylgruppe ebenso wirksam).

Das Maximum der antipyretischen Wirkung liegt bei Methyl und Aethyl.

Die geringste Giftigkeit besitzt das Aethyl.

Die narkotischen und wahrscheinlich auch die antineuralgischen Eigenschaften nehmen vom Aethyl an mit steigender Grösse der Alkylgruppen an Stärke ab.

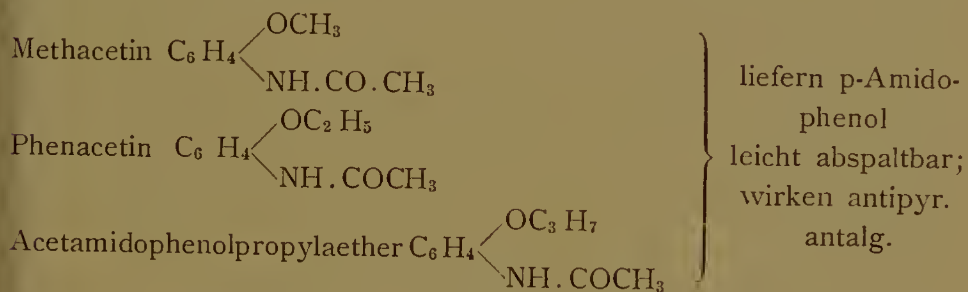
Der Komplex der physiologischen Wirkung selbst besteht aus der Wirkung der eingegebenen Substanz selbst plus der Wirkung ihrer Zersetzungsprodukte im Organismus. Phenacetin ist wenig giftig, weil es sich langsam in Acetamidophenol plus Aethyl spaltet.

Acetylorthophenetidin

$$C_6H_4 \begin{cases} O.C_2H_5 \\ NH.CO.CH_3 \end{cases}$$

wirkt in mittleren Dosen antipyretisch, wie die entsprechende Paraverbindung; sie ist aber bedeutend giftiger als der letztgenannte Körper.

Also die vom Anilin abstammenden Antipyretica gehen im Organismus in solche Derivate des Paraamidophenols über, welche beim Kochen mit Säuren leicht freies Amidophenol abspalten. Exalgin und Pyrodin thuen es auch. — Das Zustandekommen der antipyretischen Wirkung bei diesen Körpern ist mit der Bildung von p-Amidophenol oder Acetamidophenol im Organismus verknüpft. Es wurde erstens nämlich festgestellt, dass p-Amidophenol (in Form eines organischen Salzes versucht) und Acetamidophenol beträchtliche antipyretische und auch antalgische Wirkungen besitzen. Zweitens wurden die beiden H-Atome der Gruppen NH und OH im Acetamidophenol theilweise oder ganz durch Alkylgruppen ersetzt und nachgewiesen, dass alle diejenigen Alkylderivate, die antipyretisch, antalgisch, narkotisch wirken, im Organismus p-Amidophenol resp. leicht spaltbare Derivate desselben liefern. (Nachweis durch die Indophenolreaktion). Ein Alkylderivat hingegen, das im thierischen Körper kein p-Amidophenol nachweisen liess, zeigte auch keine ausgesprochenen antipyretischen und antalgischen Wirkungen. Es wurden untersucht:



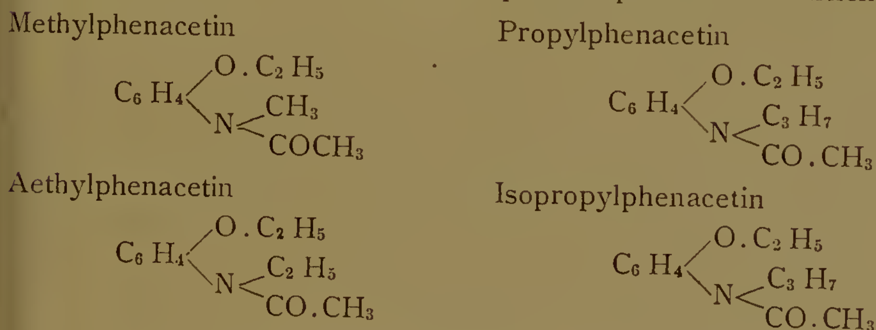
Methacetin $C_6H_4\left<\begin{matrix}OCH_3\\NH.CO.CH_3\end{matrix}\right.$

Phenacetin $C_6H_4\left<\begin{matrix}OC_2H_5\\NH.COCH_3\end{matrix}\right.$

Acetamidophenolpropylaether $C_6H_4\left<\begin{matrix}OC_3H_7\\NH.COCH_3\end{matrix}\right.$

} liefern p-Amidophenol leicht abspaltbar; wirken antipyr. antalg.

Ebenso liefern im Organismus p-Amidophenol und wirken:



Methylphenacetin

$C_6H_4\left<\begin{matrix}O.C_2H_5\\N\left<\begin{matrix}CH_3\\COCH_3\end{matrix}\right.\end{matrix}\right.$

Propylphenacetin

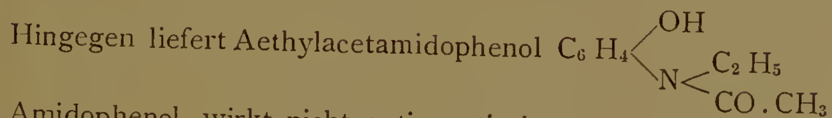
$C_6H_4\left<\begin{matrix}O.C_2H_5\\N\left<\begin{matrix}C_3H_7\\CO.CH_3\end{matrix}\right.\end{matrix}\right.$

Aethylphenacetin

$C_6H_4\left<\begin{matrix}O.C_2H_5\\N\left<\begin{matrix}C_2H_5\\CO.CH_3\end{matrix}\right.\end{matrix}\right.$

Isopropylphenacetin

$C_6H_4\left<\begin{matrix}O.C_2H_5\\N\left<\begin{matrix}C_3H_7\\CO.CH_3\end{matrix}\right.\end{matrix}\right.$



Hingegen liefert Aethylacetamidophenol $C_6H_4\left<\begin{matrix}OH\\N\left<\begin{matrix}C_2H_5\\CO.CH_3\end{matrix}\right.\end{matrix}\right.$

kein Amidophenol, wirkt nicht antipyretisch etc.

Die vorzügliche Wirkung des Phenacetins, welches billig, dabei sicher und prompt entfiebernd wirkt, und äusserst geringe giftige Neben-

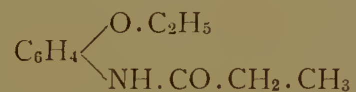
wirkungen zeigt, dabei sich als ein mit dem Antifebrin gut konkurrirendes Antineuralgicum erwies, hat dem Phenacetin zu einer überraschend grossen Verbreitung verholfen.

Phenacetin bewirkt nach Liverato wie Acetanilid eine Verminderung der Kohlensäureausscheidung, desgleichen sinkt die Urinmenge bis 600 ccm, während die Harnstoffausscheidung nicht gleich beeinflusst wird. Es ist das unschädlichste aller Fiebermittel. Man war umsomehr bedacht, analog gebaute, und daher analog wirkende Körper darzustellen, da der p-Amidophenolkern, welcher das eigentlich wirksame darstellte nach mehreren Richtungen hin zahlreiche Variationen zuliess. Die Variationen waren vorzüglich nach drei Seiten hin möglich. 1. Es konnte statt des Amidophenols, statt des Kernes, ein homologer Körper eingeführt werden, 2. konnte das saure Radikal im Amidrest, 3. das Alkyl, welches den Hydroxylwasserstoff ersetzt, variirt werden. Für solche Körper bestand nur in einer Richtung ein Bedürfniss. Das Phenacetin ist nämlich im Wasser sehr schwer löslich und wird daher langsam resorbirt. Es konnte also nur ein solcher Körper gegenüber dem Phenacetin reussiren, welcher im Wasser leichter löslich, und rascher zur Resorption und Wirkung gelangt. Bei diesen Darstellungen muss man vor allem in Betracht ziehen, dass der saure Rest, welcher Amidwasserstoff ersetzt, keineswegs so labil beschaffen sein darf, dass er schon von der Magensalzsäure abgespalten wird. In diesem Falle würde man nämlich salzsaures Phenetidin erhalten, welches wie alle Phenetidinsalze weit giftiger wirkt wie das acetylirte Derivat. Die acidylirten Phenetidine und diese Forderung muss man an alle eingeführten stellen, dürfen von 2%iger Salzsäure nicht zerlegt werden.

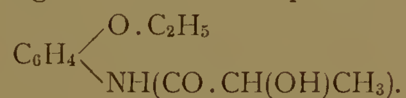
Von den Variationen des Acetylrestes sind noch einige erwähnenswerth.

Wenn man p-Amidophenoläther mit ameisensaurem Natron und etwas freier Ameisensäure erhitzt, so erhält man die Formylverbindung dieses Aethers, welche sich merkwürdiger Weise wesentlich vom Phenacetin unterscheidet, dadurch, dass ihr antipyretische Eigenschaften so gut wie gar nicht zukommen; dagegen zeigt sie eine ausserordentlich grosse Einwirkung auf das Rückenmark, hebt die Wirkungen des Strychnins auf und ist somit ein vorzügliches Gegengift gegen dasselbe. Die ursprüngliche Vermuthung, dass dieser Körper bei krampfhaften Zuständen von Wichtigkeit sein werde, hat sich anscheinend nicht bestätigt. Die depressive Wirkung auf das Rückenmark dürfte aber die Anwendung dieses Derivates für jeden anderen Zweck völlig ausschliessen.

Ersetzt man den Acetylrest im Phenacetin durch den Propionylrest, so gelangt man zu einem Antipyreticum und Antineuralgicum, welches Mering Triphenin

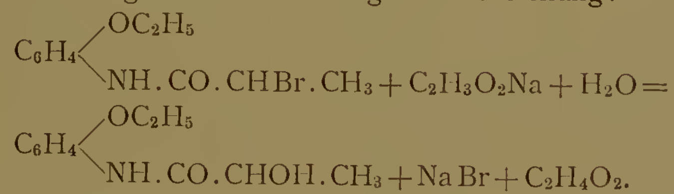


genannt hat. Es zeigt eine geringe Löslichkeit und langsame Resorption und darum eine milde Wirkung. Ersetzt man den Acetylrest durch eine Laktylgruppe, so gelangt man zum Laktophenin



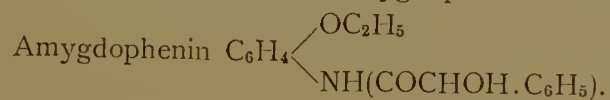
Die Laktylderivate des p-Phenetidins, wie des p-Anisidins, des Methylanilins und Aethylanilins werden gewonnen durch Erhitzen der milchsauren Salze dieser Basen auf 130 bis 180° C. oder durch Erhitzen der Basen mit Milchsäureanhydrid oder Milchsäureestern auf die gleiche Temperatur. Ebenso kann man sie erhalten durch Erhitzen der Basen mit Laktamid. Eine einfache Modifikation scheint folgendes Verfahren zu bieten. Die Basen werden mit dem Chlorid oder Bromid einer α-Halogenpropionsäure behandelt und die gebildeten α-Halogenpropionylbasen in alkoholischer Lösung mit Natriumacetat gekocht, wobei unter Austritt von Halogen sich das Laktylderivat bildet, welches nach Abdestilliren des Alkohols mit Wasser gefällt wird.

Die Reaktion geschieht nach folgender Gleichung:



Das Laktophenin ist leichter löslich als Phenacetin. Die Laktylgruppe bewirkt, dass es stärker beruhigend, und nach einigen Beobachtern deutlich hypnotisch wirkt. Das Laktophenin hat eine, wenn auch nicht so grosse Verbreitung wie das Phenacetin, so doch eine sehr beträchtliche erlangt, wohl hauptsächlich infolge seiner vorzüglichen antineuralgischen Eigenschaften. Doch muss bemerkt werden, dass der Laktylrest im Laktophenin nicht so fest sitzt, wie der Acetylrest im Phenacetin und durch Salzsäure leichter abgespalten werden kann. Laktophenin wurde besonders von Jacksch bei Typhus empfohlen.

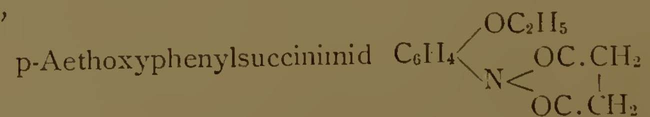
Eine Variation eines Acetylrestes, welche sich aber in der Praxis nicht zu halten vermochte, stellt das Amygdophenin dar.



Dieser Körper wird dargestellt durch Erhitzen von Mandelsäure mit p-Phenetidin auf 130—170° C.

Es ist einfach im Phenetidin ein Wasserstoff der Amidgruppe durch den Mandelsäurerest ersetzt. Die Mandelsäure soll hier wohl eine ähnliche Funktion ausüben, wie etwa im Tussol (mandelsaures Antipyrin), zugleich aber entgiftend wirken. Es wirkt schwächer antipyretisch wie das Phenacetin, hat aber stärker antiseptische Eigenschaften, auf die es wohl nicht ankommt. Hierbei ist es ein schwer lösliches voluminöses Pulver. Es lässt sich experimentell nachweisen, dass die mangelhafte Wirkung dieses Phenetidinderivates mit aromatischem Säureradikal, darauf zurückzuführen ist, dass es wegen seiner schweren Löslichkeit vom Magendarmkanal schlecht resorbirt wird und überdies noch wegen der schweren Abspaltbarkeit des entgiftenden Säureradikales nur wenig p-Amidophenol in physiologische Reaktion treten kann, ein Verhalten, dem wir bei allen Substitutionsprodukten des Phenetidins mit aromatischen Radikalen begegnen werden. Auch die Hydroxylgruppe im aromatischen Säurerest trägt zur Schwächung der Gesammtwirkung bei. Der Ersatz eines Amidwasserstoffes durch Methylglykolsäure $CH_3.O.CH_2.COOH$ im Phenetidin hatte gar keine Vortheile. Der Körper ist angeblich geruch- und geschmacklos. Die Lösungen schmecken bitter und beissen im Munde. Aber es ist durchaus nicht einzusehen, welcher theoretische Grund vorhanden sein könnte, statt der Acetylgruppe einen Methylglykolsäurerest einzuführen. Der einzige Grund mag auch hier gewesen sein, dass man ein neues patentrechtlich geschütztes Phenetidinderivat mit gleicher Wirkung erhalten wollte. Dieses Präparat hat auch keine praktische Bedeutung erlangt. Es wurde Kryofin genannt.

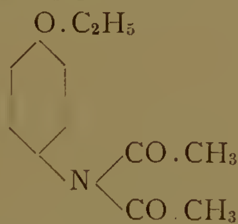
In dieselbe Gruppe gehört noch das Pyrantin, welches wir Piutti verdanken. Die einzige Begründung für die Konstruktion dieses Körpers mag wohl die sein, dass hier beide Wasserstoffe des Amidrestes im Phenetidin durch Säureradikale ersetzt sind. Man lässt Bernsteinsäureanhydrid auf Phenetidin einwirken, und gelangt so zum p-Aethoxyphenylsuccinimid,



Das Natronsalz ist wasserlöslich. Es ist ein Antipyreticum von nicht sicherer Wirkung. Dieser Körper hat gar keine schädlichen Nebenwirkungen auf den Blutfarbstoff. Aber schon das Phenacetin zeichnet sich durch den Mangel dieser schädlichen Nebenwirkung aus

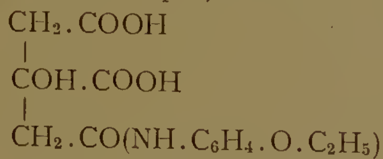
obgleich ein noch ersetzbarer Wasserstoff im Amidrest vorhanden ist und aus dem früher Erwähnten wissen wir, dass auch das Ersetzen des zweiten Wasserstoffes im Amidrest des Phenacetins durch eine Acetylgruppe dem so gebildeten Körper keine Vorzüge vor dem einfach acetylirten verleiht.

Uebrigens ist das Diacet-p-phenetidid

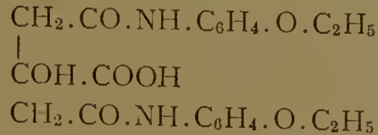


in welchem beide Wasserstoffatome durch Acetylradikale ersetzt sind, ein recht unbeständiger Körper. Eine Acetylgruppe wird schon durch Luftfeuchtigkeit allmählig abgespalten. Bistrzycki und Ulffers behaupteten, dass das Diacet-p-phenetidid gegenüber dem Phenacetin eine wesentliche Steigerung der antipyretischen Wirkung aufweist; es genügen zur Hervorbringung der gleichen Wirkung um ein Viertel geringere Dosen als von Monoacet-p-Phenetidid (Phenacetin). Dieses ist aus theoretischen Gründen, insbesondere wenn man die Resultate der Untersuchungen von Treupel und Hinsberg berücksichtigt, einfach unmöglich. Der Körper selbst wird durch Erhitzen von Phenacetin mit 4 Mol. Essigsäureanhydrid durch 8 bis 10 Stunden in geschlossenem Gefäss auf 200° erhalten.

Man hat auch versucht, aus einem theoretischen Grunde, der mit dem Nencki'schen pharmakodynamischen Gesetze zusammenhängt, Citronensäurederivate des Phenetidins als Ersatzmittel des Phenacetins zu konstruiren und auf den Markt zu bringen. Nencki hat, wie schon erwähnt gezeigt, dass die toxischen Eigenschaften einer aromatischen Verbindung durch Einführung einer Karboxylgruppe schwächer werden, oder sogar gänzlich schwinden können; wenn man nun in der Citronensäure, welche ja dreibasisch ist, in einem Karboxyl ein Phenetidin substituirt, so erhält man einen Körper, welcher noch zwei freie Karboxylgruppen enthält.



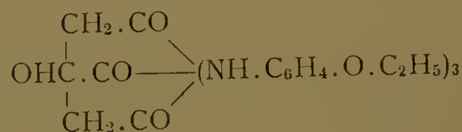
Dieser Körper wird dargestellt ebenso wie die Diphenetidincitronensäure



durch Erhitzen von Phenetidin mit Citronensäure, bezw. Citronensäurechlorid oder -Ester eventuell unter Zusatz wasserentziehender Mittel auf 100 bis 200° C.

Nach dem gleichen Verfahren kann man auch vom p-Anisidin statt Phenetidin ausgehend zur p-Anisidincitronensäure gelangen.

Diese Monophenetidincitronensäure wurde Apolysin genannt. Dieses anfangs von Nencki und Jaworski warm empfohlene Phenetidinersatzmittel, welches selbst in grossen Dosen gegeben werden konnte, erwies sich aber dem Phenacetin als durchaus nicht überlegen. So zeigten die Untersuchungen von Jez auf der Klinik Neusser in Wien, dass es durchaus unschädlich, da selbst 8 g täglich keine unangenehmen Nebenwirkungen machten. Es wirkt auf Fieber nur wenig, und entbehrt völlig die Schmerz stillenden Eigenschaften des Phenacetins. Man sieht durchaus klar, wie die Anwesenheit der beiden freien Karboxylgruppen im Citronensäurerest im Apolysin das Eintreten der eigenthümlichen Phenetidinwirkung zu verhindern vermögen. Gleichzeitig mit dem Apolysin kam ein anderes Citronensäurederivat des Phenetidins auf den Markt. Die Citronensäurederivate sollen nach der Anschauung der Darsteller nicht nur die Phenetidinwirkung, sondern auch die Citronensäurewirkung hervorbringen. Die Citronensäure hat eine belebende und anregende Wirkung auf das Herz und da nun das Phenetidin in grösseren Dosen Herz schwächende Wirkungen hat, so wirkt hier die Citronensäure angeblich antagonistisch. Benario, welcher dieses von Roos dargestellte Derivat einführen wollte, behauptete, dass es das Triphenetidid der Citronensäure sei, d. h., dass in der Citronensäure jede Karboxylgruppe mit einem Phenetidin reagirt habe. Als Formel wurde angegeben.



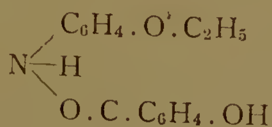
$$\begin{array}{l} CH_2.CO \\ OHC.CO \; \rangle (NH.C_6H_4.O.C_2H_5)_3 \\ CH_2.CO \end{array}$$

Die Untersuchungen von Hildebrandt zeigten aber, dass dieses angebliche Citronensäurephenetidid nichts anderes sei, als das citronensaure Salz des Phenetidins. (Das primäre Citrat des p-Phenetidins und des p-Anisidins wird dargestellt durch einfaches Zusammenbringen von je einem Molekül Citronensäure und p-Phenetidin in alkoholischer Lösung und die Lösung wird der Krystallisation überlassen). Das Citrophen giebt nämlich mit Eisenchlorid direkt Rothfärbung, d. h. die Phenetidinreaktion, das Apolysin, welches unter Wasseraustritt gebildet wurde, giebt diese Eisenreaktion direkt nicht, sondern erst nach Kochen mit Säure. Die physiologische Wirkung des Citrophens kann sich daher von der eines

anderen Phenetidinsalzes nicht unterscheiden. Es ist ja hier im Phenetidin nicht etwa ein Wasserstoff durch ein Säureradikal ersetzt, sondern es ist einfach ein Salz des Phenetidins vorhanden. Nun sind aber die Salze des Phenetidins als Blutgifte bekannt, wie wir früher ausgeführt haben. Dem Citrophen muss daher die giftige Wirkung des durch Säureradikale nicht entgifteten Phenetidin zukommen. In der Praxis hat sich weder Apolysin noch Citrophen bewährt. Das Apolysin zeigte vorerst die Eigenthümlichkeit, dass es sich durch Säure im Magen leicht in Citronensäure und Phenetidin zerlegt, eine unangenehme Nebenwirkung, wie sie auch manchmal schon beim Laktophenin bemerkt wird. Man bekommt dann die Wirkung des salzsauren Phenetidins, welche sich zum Theile auch schon im Magen durch unangenehme Nebenwirkung äussert, zum Theile innerhalb des Kreislaufes die giftigen Erscheinungen des Phenetidins bewirkt. Aber innerhalb des Kreislaufes ist das Apolysin nur äusserst schwer spaltbar, und daher die negativen Resultate Jez's. Wenn man einem Thiere subkutan Apolysin injicirt, so kann man im Harne weder Phenetidin noch Amidophenol nachweisen. Es gelingt dies erst nach anhaltendem Kochen mit Säuren, was darauf hindeutet, dass das Apolysin unverändert in den Harn übergeht, weil der Säurecharakter dieser Substanz sie vor der Wechselwirkung mit dem Organismus bewahrt.

Das Salicylderivat des Phenetidins, welches sowohl schwer resorbirbar, als auch im Organismus schwer spaltbar ist, verhält sich nach dieser Richtung hin, ähnlich wie wir es bei den Salicylderivaten der anderen antipyretischen Basen zu bemerken Gelegenheit hatten.

Das Salicylphenetidin



$$N \begin{cases} C_6H_4 . O' . C_2H_5 \\ H \\ O . C . C_6H_4 . OH \end{cases}$$

wirkt nicht oder nur sehr wenig.

Schubenko, der diesen Körper zuerst untersuchte, glaubte erwarten zu können, dass in Folge Verkettung des Phenetidins und der Salicylsäure eine weit grössere antifebrile und antirheumatische Wirkung entfaltet werden würde, als wie sie die Salicylsäure allein auszuüben vermag. Die weiteren Untersuchungen zeigten aber, dass der Körper gar nicht im Organismus zerlegt wird. Das Verhältniss zwischen präformirter und gepaarter Schwefelsäure im Harne änderte sich nach Einnahme dieser Substanz nicht, anderseits kann man im Menschenharn die Substanz als solche unzerlegt nachweisen. Es ist also ein indiffe-

renter, weil im Organismus nicht angreifbarer Korper. Dasselbe kann man auch beim Benzoylphenetidin und Anisylphenetidin beobachten, die aus gleichem Grund wenig oder gar nicht wirksam sind. Insbesondere die Hydroxylgruppen im Säurerest schwächen augenscheinlich die Wirkungen der Gesammtsubstanz. So liefert die hydroxylreiche Chinasäure ein ganz unwirksames Phenetidinderivat. Auch Amygdophenin ist wenig wirksam.

Wenn man Salicylessigsäure mit Phenetidin auf 120° erhitzt, so entsteht



$$C_6H_4\begin{cases}COOH\\OCH_2CO.NHC_6H_4OC_2H_5\end{cases}$$

so dass nur die Essigsäuregruppe reagirt, bei stärkerem Erhitzen reagiren beide Karboxylgruppen und man erhält das Diphenetidid.

Der erst genannte Körper soll bei Ischias gute Wirkungen haben. Er wird Phenosal genannt, während die Verbindungen des Antipyrins mit Salicylessigsäure den Namen Pyrosal trägt. Diese beiden Körper haben sich als sehr wenig wirksam gezeigt, was aus den angeführten theoretischen Gründen ja leicht erklärlich ist.

Interessante Derivate des Paraamidophenols hat noch Mering beschrieben. Wenn man Chlorameisenäthylester auf Paraamidophenol einwirken lässt, so gelangt man zum Paraoxyphenylurethan



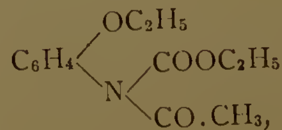
$$C_6H_4\begin{cases}OH\\NH.COO.C_2H_5.\end{cases}$$

Der Körper hat starke Wirkung mit Frosterscheinungen, ist aber dabei ungiftig.

Das p-Oxyphenylbenzylurethan wirkt erheblich schwächer als p-Oxyphenylurethan.

Acetyl-p-oxyphenylurethan, in kaltem Wasser sehr schwer löslich, ist Neurodin. Es ist ein Antineuralgicum, dem nebenbei prompte, zuweilen aber etwas schroffe antipyretische Wirkungen zukommen.

Ersetzt man im p-Oxyphenylurethan einen H in der HO-Gruppe durch Aethyl, so bekommt man p-Aethoxyphenylurethan von sicherer temperaturerniedrigender Wirkung, aber nicht frei von Nebenwirkungen. Das Acetylprodukt dieser Substanz ist Thermodin



$$C_6H_4\begin{cases}OC_2H_5\\N\begin{cases}COOC_2H_5\\CO.CH_3,\end{cases}\end{cases}$$

ein gutes Antithermicum, äusserst schwer löslich im Wasser, nach Mering

das beste Antithermicum der Amidophenolreihe, auch antineuralgisch wirkend.

Mering fasst die Beziehungen zwischen den Amidophenolen und den Urethanderivaten in folgender Weise zusammen:

p-Amidophenol ist eine leicht veränderliche, stark reducirend wirkende Substanz, welche das Blut durch Auflösen der Körperchen und Bildung von Methämoglobin zersetzt. p-Amidophenol wirkt jedoch weniger toxisch als Anilin und ist ein energisches, aber nicht ungiftiges Antipyreticum.

Durch Eintritt eines Säureradikals (Acetyl, Propionyl oder höheren Homologen) in die Amidogruppe mehr noch durch gleichzeitigen Eintritt eines Säureradikales in die Amido- oder Hydroxylgruppe wird die Giftigkeit des p-Amidophenols verringert. — Durch Eintritt eines Alkoholradikals z. B. Aethyl in die Hydroxylgruppe und eines Säureradikals z. B. Acetyl in die Amidogruppe (= Phenacetin) wird die toxische Wirkung des p-Amidophenols mehr herabgesetzt als durch gleichzeitige Einführung eines Säurerestes in die Hydroxyl- und Amidogruppe.

Phenylurethan, ein Anilinderivat ist giftiger als p-Oxyphenylurethan, welches das entsprechende Derivat des p-Amidophenols darstellt. Die an sich schon geringe Giftigkeit des p-Oxyphenylurethans wird durch Eintritt eines Säureradikals, wie dies die Versuche mit Neurodin gezeigt, weiter abgeschwächt.

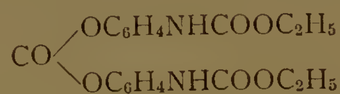
Am unschädlichsten von den Körpern der Oxyphenylurethanreihe wirkt Thermodin.

Die durch Eintritt von Säureradikalen in Amidophenol erhaltenen Verbindungen wirken energischer, als die alkylirten Amidophenolderivate, weil die Säuregruppe z. B. Acetyl im Organismus analoger Weise wie durch Kochen mit Alkalinen oder Säuren leichter als die Alkoholgruppe z. B. Aethyl abgespalten wird.

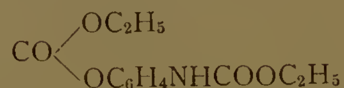
Je weniger veränderlich die Derivate des an und für sich höchst unbeständigen p-Amidophenols sind, umsoweniger toxischer wirken sie, p-Oxyphenylurethan ist im Vergleich zu Phenetidin oder Acetylamidophenol ungiftig, weil die letzteren Substanzen weniger beständig und leichter zersetzlich sind.

Die intensive Wirkung des p-Amidophenols erklärt sich durch die gleichzeitige Anwesenheit der Hydroxyl- und Amidogruppe. Durch Einführung von Säureresten, mehr aber noch durch Eintritt von Alkyl oder Kohlensäureester (Urethan), wird die Reaktionsfähigkeit des p-Amidophenols gemindert und seine Wirkung gemildert.

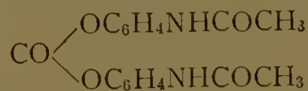
Körper der Oxyphenylurethanreihe werden nach einem der Firma Merck geschützten Verfahren zur Darstellung von Kohlensäure- und Alkylkohlensäureäthern, von p-Oxyphenylurethanen bezw. von acidylirten p-Amidophenolen gewonnen. Lässt man auf die Lösung eines p-Oxyphenylurethans oder eines p-Acidylamidophenols bei Gegenwart von Alkali Phosgengas einwirken, so scheidet sich der Kohlensäureäther der angewendeten Verbindung ab, z. B. Karbonat des p-Oxyphenyläthylurethans



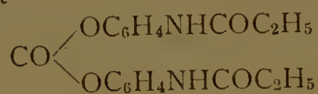
Verwendet man statt Wasser Alkohol und statt Alkali Alkoholat, so erhält man gemischte Kohlensäureäther z. B.



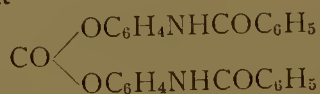
Man kann auf die Weise darstellen p-Acetanilidkarbonat



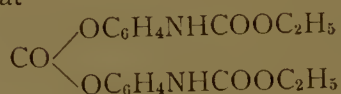
p-Propionanilidkarbonat



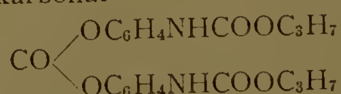
p-Benzoylanilidkarbonat



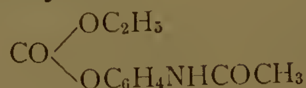
p-Phenylurethankarbonat



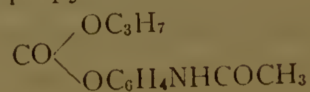
p-Phenylpropylurethankarbonat



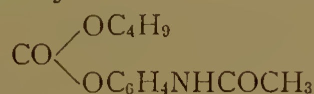
p-Kohlensäureacetanilidäthylester



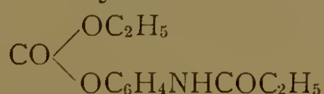
p-Kohlensäureacetanilidpropylester



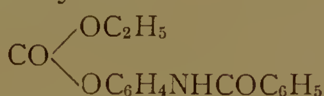
p-Kohlensäureacetanilidbutylester



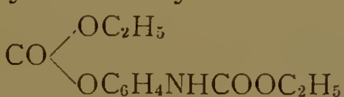
p-Kohlensäurepropionanilidäthylester



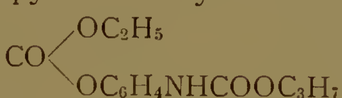
p-Kohlensäurebenzanilidäthylester



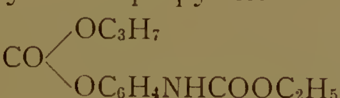
p-Kohlensäurephenyläthylurethanäthylester



p-Kohlensäurephenylpropylurethanäthylester

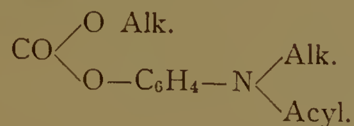


p-Kohlensäurephenyläthylurethanpropylester



Diese alle Körper sind Antipyretica und ausgesprochene Antineuralgica.

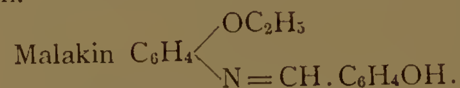
Die Farbwerke Höchst stellten p-Acetyläthylamidophenyläthylkarbonat dar, ein Amidophenol, welches im Amidrest acetylirt und alkylirt, im Hydroxyl durch einen Kohlensäureäther ersetzt ist. Hierbei wird p-Amidophenol mit Alkylbromid in alkylirtes Amidophenol übergeführt und mit Essigsäureanhydrid das letzte Ammoniakwasserstoffatom durch die Acetylgruppe ersetzt, während die Hydroxylgruppe offen bleibt. Durch Einwirkung von Chlorkohlensäureäther auf die Salze dieses substituirten Paraamidophenols werden Kohlensäureäther von der allgemeinen Konstitution



gebildet.

Es wurden auch Versuche gemacht, den Amidrest des Phenetidins mit aromatischen Aldehyden oder Ketonen reagiren zu lassen. Von diesen Versuchen sind, da sie ja nach demselben Schema gehen, nur wenige erwähnenswerth, die kurze Zeit auch in Verwendung gestanden sind.

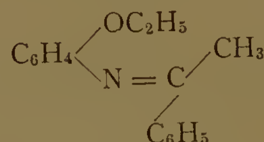
Wenn man Salicylaldehyd auf Phenetidin einwirken lässt, so gelangt man ohne äussere Wärmezufuhr direkt oder in alkoholischer Lösung unter stärkerer Wärmeentwicklung und Abspaltung von einem Molekül Wasser zum Malakin.



Dieses Malakin ist unlöslich in Wasser und man konnte schon voraussetzen, dass es, wie die übrigen Salicylderivate, sich den spaltenden Eingriffen des Organismus gegenüber äusserst resistent verhalten werde.

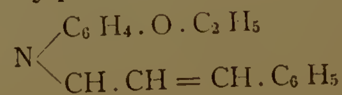
Im Magen wird wohl durch die Salzsäure etwas Phenetidin abgespalten. Der Organismus selbst spaltet nur schwierig aus dieser Verbindung Paramidophenol ab, daher sind sehr grosse Dosen nothwendig. Man hat eine sehr langsame Wirkung und nur allmähliges Absinken der Temperatur. Da dieses Präparat theurer, die Dosen 8 mal so hoch genommen werden müssen, da ja nur ein Theil der Substanz überhaupt zur Wirkung gelangt, so konnte sich das Präparat in der Praxis nicht halten, umso mehr als es ja gar keine Vorzüge vor dem billigen Acetylderivate des Phenetidins aufweisen konnte.

Wenn man Phenetidin mit Acetophenon allein oder mit wasserentziehenden Mitteln erhitzt, so erhält man den Körper



Die Darstellung des Acetophenonphenetidids geschieht am besten durch Zusammenbringen von Acetophenon und Phenetidin in einem evacuirten Kolben und Erhitzen bis zu starker Wasserausscheidung; hierauf wird der ganze Kolbeninhalt fraktionirt destillirt. Das citronensaure Salz des Acetophenonphenetidids kommt als Malarin in den Handel. Das Malarin ist ein starkes Antipyreticum und Antineuralgicum. Hingegen ist die hypnotische und sedative Wirkung dieses Mittels wenig ausgeprägt. Vor der Anwendung wird wegen seiner schroffen Wirkung und giftigen Nebenwirkungen gewarnt.

Wenn man Zimmtaldehyd auf Phenetidin einwirken lässt, so gelangt man zum Cinamylphenetol

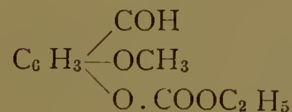


Dieses ist nicht indifferent, sondern es spaltet sich im Organismus in Zimmtaldehyd bezw. Zimmtsäure und Paraamidophenol. Ueber den therapeutischen Wert dieser von Schubenko dargestellten Substanz lässt sich nichts Bestimmtes sagen. Es wurden nach dem analogen pharmakologischen und chemischen Principe eine Reihe von Substanzen dargestellt, aber praktisch nie verwendet, da die Körper keine neuen Eigenschaften bieten konnten:

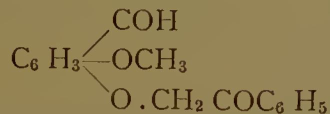
Von Karl Goldschmidt eine Base aus p-Phenetidin und Formaldehyd, indem in stark saurer Lösung Phenetidin mit überschüssigem Formaldehyd bei Zimmertemperatur reagierte. Aus dem Reaktionsprodukt wurde die neue Base mit Natronlauge ausgefällt.

Von der Chininfabrik Zimmer & Co. in Frankfurt Vanillin-p-phenetidin durch Erhitzen von Vanillin mit Phenetidin. Dieser Körper soll ausser seinen antipyretischen auch desinficirende und styptische Wirkung haben. Schon wegen des theuren Ausgangsmateriales (Vanillin) ist die neue Verbindung als Phenacetinersatzmittel durchaus ungeeignet.

Vanillin-p-Amidophenolderivate kann man ferner erhalten, wenn man statt des Vanillins, Vanillinaethylkarbonat verwendet. Letzteres stellt man dar durch Einwirkung von Chlorameisensäureäther auf eine alkoholische Vanillinlösung bei Gegenwart von Aetzkali. Vanillinaethylkarbonat ist



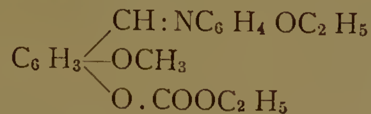
Ferner kann man das Vanillin durch Phenacylvanillin



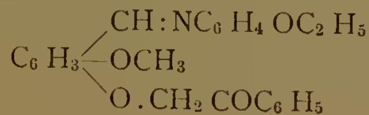
und das Phenetidin durch Acetophenon-p-amidophenolaether ersetzen.

Auf diese Weise werden dargestellt:

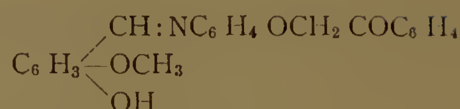
Vanillinaethylkarbonat-p-Phenetidin



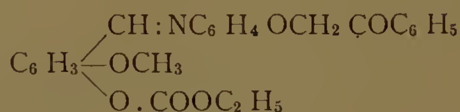
Phenacylvanillin-p-Phenetidin



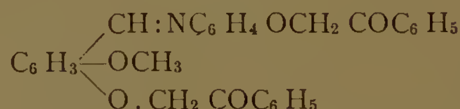
Vanillin-Phenacyl-p-amidophenol



Vanillinaethylkarbonat-Phenacyl-p-amidophenol

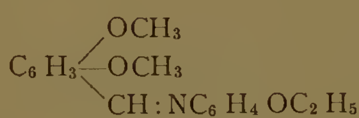


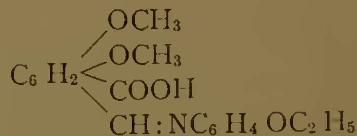
Phenacylvanillin-Phenacyl-p-amidophenol



Anscheinend einen von dem Zimmer'schen Vanillin-p-phenetidid differenten Körper erhielt Carl Goldschmidt früher durch Erhitzen von Vanillin und Phenetidin auf 140° C und Eingiessen des Reaktionsproduktes in verdünnte Salzsäure. Dieser Körper ist im Gegensatze zum Zimmer'schen in Wasser leicht löslich und in Aether unlöslich. Er soll wenig giftig, stark antineuralgisch, sowie schlaferregend wirken. Aehnlich lässt sich Protokatechualdehyd kondensiren und liefert ein therapeutisch gleichwerthiges Produkt. Noch intensivere hypnotische Eigenschaften zeigen angeblich die folgenden Kondensationsprodukte:

Protokatechualdehyddimethylaether-p-phenetidin und Opiansäure-phenetidin

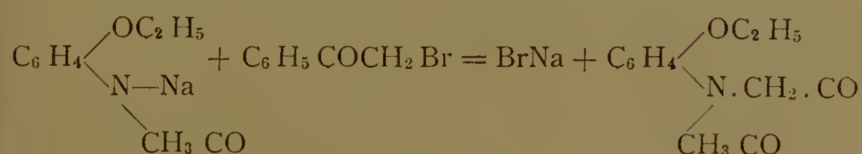




Dieselbe Reaktion einer Aldehydgruppe mit der p-Phenetidinbase liegt der Darstellung eines Kondensationsproduktes von p-Phenetidin mit Furfurol zu Grunde. Beim Erhitzen molekularer Mengen der beiden Substanzen bis 110° C entsteht diese Verbindung, welche aber nach Angabe der Erfinder durch die Säurewirkung im Magen langsam in ein Salz des p-Phenetidin und Furfurol gespalten wird. Dieses muss aber als nach zwei Richtungen hin schädlich erscheinen, weil innerhalb des Organismus eben nicht entgiftetes Phenetidinsalz zur Wirkung gelangt, anderseits die Abspaltung von Furfurol auf einer Schleimhaut zu heftigen Entzündungen der letzteren führen kann. (S. Allgemeiner Theil.)

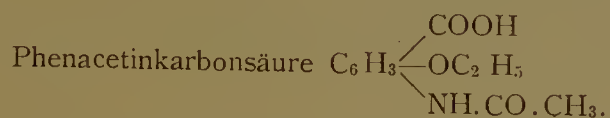
Analog ist auch der Gedanke Glukose und Galaktose mit p-Phenetidin zu kondensiren, was leicht gelingt, wenn man beide Theile in alkoholische Lösung auf einander wirken lässt.

Zwecklos muss es erscheinen, wenn man den zweiten Wasserstoff im Amidrest des Phenacetins durch Acetophenon ersetzt, indem man Bromacetophenon mit Phenacetin-natrium reagiren lässt

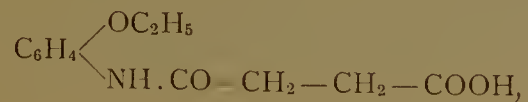


Da das Acetylderivat des Phenetidins die klassische Substanz dieser Gruppe, die wir unter dem Namen Phenacetin kennen, nur den einen Uebelstand aufweist, dass sie schwer löslich ist, hat man sich immer bemüht, durch Einführung von Gruppen, diesen Körper in einen leicht löslichen zu verwandeln. Die gewöhnlichste Methode, solche leicht lösliche Derivate darzustellen, ist, wie wir im vorhergehenden schon ausgeführt, die, dass man sie in Sulfosäuren oder durch Einführung von Karboxylgruppen in organische Säuren verwandelt. Aber die Einführung dieser sauren Gruppen hebt, wie im allgemeinen Theile auseinandergesetzt wurde, die Wirkung des Grundkörpers ganz oder grössten Theils auf. Die Antipyretica verdanken ja zum grossen Theile ihre fieberherabsetzende Wirkung einer Beeinflussung der nervösen Centren und Paul Ehrlich hat in schöner Weise gezeigt, wie die Verwandtschaft gewisser Stoffe zum Centralnervensystem verschwindet, sobald in das Molekül Sulfogruppen eintreten. Daher sind die von der Schering'schen Fabrik eingeführten Phenacetinsulfosäure und Phenacetinkarbonsäure, welche beide leicht löslich sind, unwirksam.

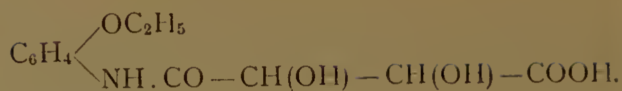




Schmidt versuchte durch Einschieben einer Säuregruppe in den Acetylrest die Löslichkeit zu bewirken. Er machte Aethoxysuccinanilsäure



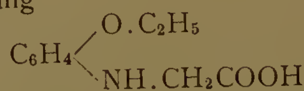
Aethoxytartranilsäure



Diesen Substanzen kommen aber infolge Einführung der Säuregruppen antifebrile Eigenschaften nicht mehr zu.

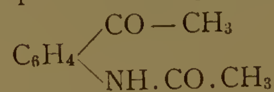
Das Natriumsalz der p-Aethoxytartranilsäure, welche durch Einwirkung von Weinsäure auf p-Phenetidin entsteht, zeigte sich bei den Versuchen von Hans Aronsohn bei Mäusen weniger giftig als Phenacetin. Es konnte sogar durch lang andauernde Verfütterung eine Art Immunität gegen die Verbindung erzielt werden. Phthisiker, welche ein Gramm erhielten, zeigten keine Temperaturherabsetzung. Dieselben negativen Resultate zeigte die Succinanilsäure $C_6H_5 . NH . CO . C_2H_4COOH$. Daraus geht hervor, dass, wo und auf welche Weise man auch immer die saure Gruppe in das Molekül des Antifebrins und Phenacetins einführen mag, die Wirkung des Fiebermittels aufhört.

Auch die Verbindung



Aethoxyphenylglycin aus p-Phenetidin und Chloressigsäure erwies sich aus gleichen Ursachen als unwirksam.

Der Eintritt anderer sauerstoffhaltiger Gruppen, wenn sie auch keine sauren Eigenschaften haben, kann die antithermische Aktivität aufheben, z. B. wirkt Acetyl-p-Amidoacetophenon



d. h. Antifebrin, in welches in Parastellung die Gruppe $COCH_3$ eingetreten, ist nicht mehr fieberwidrig, obwohl seine tödtliche Dosis derjenigen des Phenacetins gleichkommt. Das Acetyl-p-Amidoacetophenon, wie eine ganze Reihe ähnlich wirkungsloser Körper wurde dargestellt durch Einwirkung von Chloressigsäure auf Brenzkatechin oder Pyrogallol bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid und die gebildeten Chloracetophenone lässt man mit den entsprechenden Basen reagiren (Nencki).

Nach diesen negativen Versuchen versuchten Schmidt und Majert die Löslichkeit des Phenacetins durch Einführung einer salzbildenden Amidogruppe in den Acetylrest zu bewirken und erhielten das Phenokoll (Amidophenacetin)



Dieses erhält man wie alle Glykokollderivate der acetylirten antipyretisch wirkenden Basen, wenn man auf die Monobromderivate (in diesem Falle auf Bromacetparaphenetidin) alkoholisches Ammoniak 12—24 Stunden bei 50—60° einwirken lässt, oder man lässt salzsauren Glykokollmethyl- oder -äthylester oder Glykokollamid auf p-Phenetidin 5—6 Stunden lang bei 130—150° einwirken.

Das salicylsaure Phenokoll (Salokoll genannt) ist in Wasser schwer löslich, während die anderen Phenokollsalze leicht löslich sind. Es wirkt wie Phenokoll. Dieses nun besitzt noch antipyretische und antineuralgische Eigenschaften.

Die Wirksamkeit des Phenacetins geht somit durch Einführung basischer Gruppen nicht verloren.

Nach Mosso ist das Phenokoll nur bei solchen Fiebern antipyretisch wirksam, welche durch septische Infektionen bedingt sind. Es setzt die Temperatur nur vorübergehend herunter, da es sehr schnell durch die Nieren ausgeschieden wird. Es hat eine antiseptische und antifermentative Wirkung, wenn auch keine so bedeutende wie das Chinin. Auf niedere Organismen, insbesondere auf Plasmodien wirkt es nicht wie das Chinin.

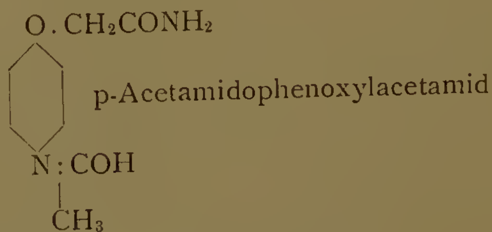
Die Möglichkeit, zu leicht löslichen Derivaten des Phenacetins zu gelangen, indem man einen zweiten Amidorest in den Kern einführt, muss von vorneherein von der Hand gewiesen werden, da durch den Eintritt eines zweiten Amidrestes die Giftigkeit erheblich gesteigert wird.

Trotz aller Erfahrungen und Erwägungen über die Umwandlung von wirksamen Körpern in Substanzen mit Säurecharakter wurde in letzter Zeit Phesin, ein Sulfoderivat des Phenacetins, empfohlen. Nach den vorliegenden Angaben ist Phesin kein Blutgift (auch Phenacetin ist ja keins). Die toxische Natur ist durch die Sulfurirung sehr geschwächt. Bei einem Kaninchenversuch wurde mittelst Phenacetin ein Thier in $^5/_4$ Stunden durch ein Gramm getödtet, während die doppelte Dosis Phesin ein gleiches Kaninchen ohne jedwede Symptome beliess. Nach einer Dosis von 4 Gramm konnte man geringe, der Phenacetinvergiftung ähnliche Erscheinungen bemerken, nach welchen jedoch Heilung auftrat. Nach subkutaner und intravenöser Verabreichung von 2—3 g Phesin konnte keine Veränderung der Athemkurve vorgenommen werden. Der Blutdruckversuch fiel negativ aus. Bei täglicher Dosis von 2—3 g Phesin, die freilich für Kaninchen enorme Dosen sind, werden die Thiere chronisch vergiftet, sie sind appetitlos, sterben am Erstickungstod infolge Lähmung der Athemmuskulatur. Die Lähmung ist kurareartig, der Tod erfolgt in 5—6 Tagen. Das Phesin soll eine

antipyretische Wirkung haben, welche ihr Maximum viel rascher als das Phenacetin erreicht, aber die Wirkung soll von viel kürzerer Dauer sein. Da aus dem Phesin im Organismus sich kein p-Amidophenol zu bilden vermag, muss auch nach der Regel von Treupel und Hinsberg diese Substanz als unwirksam angesehen werden.

Die praktisch werthlosen Methoden der Sulfurirung des Phenacetins, welche ja analog sind denen beim Acetanilid, sind oben schon angeführt. Man kann analog vorgehen, indem man Phenetidin mit koncentrirter Schwefelsäure behandelt und dann die gebildete Sulfosäure acetylirt, oder, wie Georg Cohn jüngst vorgeschlagen, indem man Phenacetin mit der dreifachen Menge koncentrirter Schwefelsäure so lange auf dem Wasserbade erhitzt, bis sich eine Probe in Wasser klar löst. Die Sulfosäure wird auf dem üblichen Wege dann isolirt.

Anders scheinen sich die Körper zu verhalten, wenn man der vereinzelt stehenden Angabe von G. Fuchs Glauben schenken darf, wenn man den Ester eines solchen Säurederivates verwendet. p-Acetamidophenoxylessigsäureester soll stark antipyretische Eigenschaften haben, aber in der Medicin nicht anwendbar sein, weil die gewöhnlichen Gaben Uebelkeit und Erbrechen bewirken. Dabei führte der Erfinder den Ester in das Amid über, welches prompt antipyretisch wirken soll. Das Präparat wurde nicht eingeführt, was wohl ebenfalls an den mangelhaften Wirkungen liegen wird, so dass auch in diesem Falle die Theorie recht behält. Zur Darstellung des Amids ging man entweder von p-Nitrophenoxylessigsäure aus, veresterte und reduzirte dann den Ester, acetylirte dann das entstandene Amidoprodukt und führte durch koncentrirten Ammoniak den Ester in das Amid über.



Einfacher ist es, Acet-p-Amidophenol mit Monochloracetamid $ClCH_2CONH_2$ bei Gegenwart der berechneten Menge alkoholischen Kali's bei Siedehitze reagiren zu lassen, um zu diesem Körper zu gelangen. Das identische Laktylderivat erhält man, wenn man vom Laktyl-p-Amidophenol ausgeht.

Schon früher haben wir jene Variation des Phenacetins kurz gestreift, bei welcher der Imidwasserstoff durch Alkylradikale (Methyl,

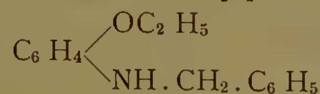
Aethyl) ersetzt wird. Diese Körper, Methylphenacetin und Aethylphenacetin sind ungiftig, haben eine vom Phenacetin differirende Wirkung, da sie nicht oder nur sehr wenig antipyretisch wirken und hingegen schwach hypnotische Eigenschaften zeigen.

Man stellt sie dar durch Behandlung von Phenacetinnatrium mit Alkyljodiden oder durch Behandeln von p-Alkylphenetidin mit Essigsäureanhydrid oder schliesslich, indem man zuerst p-Acetylamidophenol in seine Dinatriumverbindung verwandelt und mit Alkylhaloiden in Verwechslung bringt.

Es ist bemerkenswerth, dass die narkotische Wirkung des Phenacetins durch den Eintritt des Methyls oder Aethyls in den Ammoniakrest bedeutend erhöht wird. 0.45 g pro kg Thier machen eine viele Stunden andauernde tiefe Narkose ohne Nebenerscheinungen. Beim Menschen machen 1—2 g noch keine nachtheilige Wirkung.

Das n-Isopropylphenacetin $C_6H_4<^{O.C_2H_5}_{N<^{CH<^{CH_3}_{CH_3}}_{COCH_3}}$ hat erheblich schwächere narkotische Eigenschaften, wie die beiden niedrigeren Homologen. Auch n-Propylphenacetin, n-Butylphenacetin, und n-Amylphenacetin zeigen gegenüber den beiden ersten Gliedern der Reihe eine bedeutend abgeschwächte narkotische Wirkung. Das Maximum derselben wird demnach für die homologen n-Alkylphenacetine bei der durch Aethyl substituirten Verbindung erreicht, hingegen liegt das Maximum der Antipyrese bei den im Hydroxyl substituirten Acetamidophenolen beim Methyl und wird bei den homologen immer schwächer. Die Aethylverbindung (Phenacetin) wirkt nur am stärksten narkotisch.

Ebenfalls ein Derivat, bei welchem ein Alkylrest in die basische Gruppe eingeführt wurde, ist das Benzylphenetidin



Dieses entsteht durch Einwirkung von Benzylchlorid auf p-Phenetidin. Es soll ungiftig, antipyretisch etc. wirken, wurde praktisch aber nicht verwendet.

Von grösserem Interesse wären Körper gewesen, bei welchen eine zweite durch Alkyl gedeckte Hydroxylgruppe vorhanden wäre, sie wären ohne Zweifel in der antalgischen etc. Wirkung dem Phenacetin überlegen, wenn auch in der Darstellung theurer.

Es liegt nur ein solcher Versuch vor. Diaethylbrenzcatechinaether wurde nitrirt, reducirt und das entstandene Monamidoderivat acetylirt.

Man hat nun Acetylamidodiäthylbrenzcatechin, wobei die beiden Aethoxygruppen in der Orthostellung zu einander stehen.

$$\underset{NH.CO.CH_3}{\overset{O.C_2H_5}{C_6H_3}}\;O.C_2H_5$$

Therapeutische oder physiologische Versuche mit dieser Substanz liegen nicht vor. Versuche, andere Amidoderivate als das der Parastellung in die Therapie einzuführen, scheitern an der höheren Giftigkeit des Ortho- und Metaparamidophenols gegenüber dem Paramidophenol, während die antipyretische Wirkung nicht erhöht ist.

Ganz verunglückt erscheinen aber die Versuche durch Einführung eines zweiten basischen Restes, einen dem Phenacetin überlegenen Körper aufzubauen, sind aber von hohem theoretischen Interesse, da ein zweiter basischer Angriffspunkt für den Benzolring dadurch gegeben ist und thatsächlich zeichnet sich der Körper durch stärkere antipyretische Eigenschaften vor dem Phenacetin aus, welche aber in der Praxis gar nicht erwünscht erscheinen, dabei nimmt die Giftigkeit des Körpers entschieden gegenüber dem Phenacetin zu.

Zur Darstellung des Diacetylderivates des op-Diamidophenetols wird a-Dinitrophenetol reducirt und hierauf nach den üblichen Methoden acetylirt.

Eine weitere Variation war, dass man das Paraamidophenol in in der Amidogruppe monalkylirte und hierauf in beiden Seitenketten acetylirte. Diese Körper sollen hervorragend antalgisch und namentlich narkotisch wirken und darin dem Phenacetin überlegen sein, wurden aber in die Praxis nicht eingeführt. Diese Körper unterscheiden sich von dem oben besprochenen Methyl- oder Aethylphenacetin dadurch, dass die Hydroxylgruppe statt durch einen alkoholischen durch einen sauren Rest gedeckt ist.

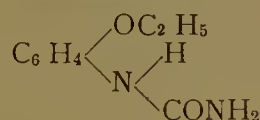
Zu den Kombinationen von zwei wirksamen Körpern, wo auch die entgiftende Säuregruppe nach der Abspaltung im Organismus für sich therapeutische Wirkungen ausübt, gehören die Phenoxacet-p-amidophenolderivate. Phenoxacetsäure wird durch Einwirken von Chloressigsäure auf Phenol erhalten, diese Säure wird in molekularen Mengen mit p-Phenetidin resp. anderen Basen auf 120—140° erhitzt bis keine Wasserabspaltung mehr stattfindet.

Nach diesem Verfahren lassen sich darstellen Phenoxacet-p-amidophenol, Phenoxacet-p-anisidid, Phenoxacet-p-phenetidid, o-Kresooxacet-

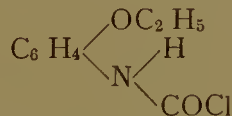
p-phenetidid sowie die entsprechende m- und p-Verbindung und das Guajakoxacet-p-phenetidid.

Ein äusserst merkwürdiges Verhalten zeigen die Karbamide des p-Phenetidins und des p-Anisidins. Diese Körper wirken antipyretisch, schmecken dabei aber auffällig süss.

Man stellt das p-Phenetolkarbamid



dar durch Einleiten von Phosgengas in die Benzollösung des Phenetidins, es fällt die Hälfte als salzsaures Phenetidin heraus, während die andere Hälfte sich in

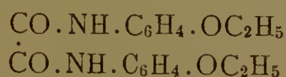


umwandelt, durch Einleiten von Ammoniakgas erhält man Phenetolkarbamid.

Denselben Körper kann man billiger erhalten, wenn man äquimolekulare Mengen von symmetrischem Di-p-Phenetolharnstoff und gewöhnlichem Harnstoff oder karbaminsaurem Ammonium oder käuflichem Ammoniumkarbonat im Autoklaven auf 150 bis 160° erhitzt.

Dieser Körper wird weder als Süssstoff noch als Antipyreticum benützt, da er weder mit dem Phenacetin noch mit dem Saccharin in Bezug auf Wirkung und Herstellungspreis konkurriren kann.

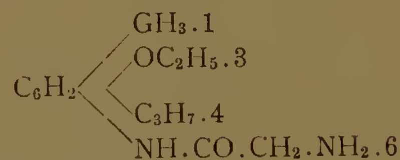
Erwähnen wollen wir noch das Derivat, welches man bei der Kondensation der Oxalsäure mit Phenetidin erhält das Di-p-Phenetidyloxamid



Es sollte zur Darstellung anderer Phenetidinderivate dienen, das Patent wurde aber alsbald aufgelassen.

Aber die Variationen des Paraamidophenols gingen noch weiter, es wurde noch eine neue Seitenkette eingeführt. Dieser Körper war das Thymacetin $C_6H_2.CH_3(1).OC_2H_5(3).C_3H_7(4).NHCOCH_3(6)$ und erwies sich als ein gutes Neuralgicum, gerieth wohl in Folge seines wegen der theuren Ausgangssubstanz hohen Preises bald in Vergessenheit. Man kann Thymacetin darstellen aus den Salzen des p-Mononitrothymols mit Hilfe der Halogenverbindungen des Aethyls oder mit äthylschwefelsaurem Kali oder durch Nitriren des Thymäthyläthers. Hierauf wird die Nitroverbindung reducirt und acetylirt.

Zu diesem Körper wurde von anderer Seite noch das entsprechende Glykokollderivat dargestellt, um zu leicht löslichen Derivaten dieser Substanz zu gelangen. Man verfährt wie bei der Darstellung des Thymacetins, aber statt zu acetyliren behandelt man die Amidobase mit Chloracetylchlorid und führt die Amidogruppe für das Halogen ein und erhält Aethoxyamidoacetylcymidin resp. dessen leicht lösliche Salze



Die Variationen des Acetyl-p-Amidophenols, bei welchen das Hydroxyl durch verschiedene Alkylgruppen ersetzt ist, sind eigentlich an Zahl bescheiden. Wir erwähnten das Methacetin (Acetylmethoxyamidophenol), Phenacetin, die Aethoxyverbindung. Bei Einwirkung von Glycerin-α-monochlorhydrin auf Acetyl-p-amidophenol in alkoholischem Kali bei 110° C erhält man den Glycerinäther, welcher wohl nur Nachtheile, aber keine Vortheile vor dem Phenacetin haben kann.

Zu den erfolglosesten Bemühungen in der Arzneimittelsynthese gehört das bei jungen Synthetikern und bei jungen Fabrikanten so beliebte Einführen von Halogen in bekannte Arzneikörper. Umso erfolgloser muss so ein Bemühen erscheinen, wenn zur Einführung eine Grundsubstanz gewählt wird, die an und für sich sehr theuer ist. Da die mit Brom oder Jod substituirten und addirten Körper meist keine besonders hervorragenden Wirkungen, insbesondere keine neuen verwerthbaren Eigenschaften zeigen, so fristen sie meist nur ein Eintagsdasein. In der Thallinperiode wurde ein Jodadditionsprodukt des Thallinsulfates als Thallinperiodat eingeführt, und Grenville behandelte damit Karcinome angeblich mit bestem Resultat. Das Jodopyrin ist Jodantipyrin, in dem ein Wasserstoff der Phenylgruppe durch Jod ersetzt ist. Der Körper wirkt wie Antipyrin und Jod, hat aber vor einer Mischung beider keinen Vortheil, soll aber angeblich wegen Ersatz des Wasserstoffes weniger giftig sein als Antipyrin. Das Jodantifebrin scheint aber beide Wirkungen (Antifebrin und Jodwirkung) einzubüssen, da es nicht resorbirt wird, wohl wegen seiner äusserst schweren Löslichkeit. Dem Jodophenin, dem Monojodderivat des Phenacetins wusste man nur nachzusagen, dass es antibakteriell wirke. Dieses Jodsubstitutionsprodukt hat in der medicinischen Welt auch gar keine Beachtung gefunden. Es zersetzt sich in allen Lösungsmitteln unter Abgabe von Jod, wirkt durch Abspaltung von Jod antiseptisch, da aber die Jodmenge sehr

gross ist, so wirkt das neue Präparat ebenso reizend, wie eine reine Jodlösung und besitzt demnach vor dieser keine Vorzüge. Ebenso wenig das Chinjodin, ein Jodsubstitutionsprodukt des Chinins, welches leicht spaltbar ist und bei Gesunden und Kranken den Stickstoffwechsel regelmässig steigert. (Chininwirkung.) Von Bromderivaten der Antipyretica wollen wir nur eines erwähnen, das Monobromphenylacetylamid, also ein Brom substituirtes Antifebrin, welches die sedativen Wirkungen der Bromalkalien mit den antipyretischen Wirkungen des Acetanilids verbindet. Therapeutische Erfahrungen über diesen Körper liegen nicht vor.

Es lässt sich also die Regel aufstellen, dass Substitutionen mit Brom oder Jod bei den antipyretisch wirkenden Mitteln nie neue verwerthbare Eigenschaften des neuen Körpers zu Tage fördern und man höchstens zu Körpern gelangt, welche ebenso wirken, wie die Mischung von einem Halogenalkali mit dem reinen Antipyreticum. Es ist auch von vorneherein nicht abzusehen, auf welcher theoretischen Ueberlegung Synthesen dieser Art beruhen sollen, und welche neue Eigenschaften der Erfinder zu erlangen gedachte. Aber wir glauben nicht irre zu gehen, wenn wir annehmen, dass bei der grossen Reihe der noch zu findenden Körper noch immer eine grosse Reihe von Halogensubstitutionsproduktionen, sowie von Sulfosäuren dieser Körper zwecklos dazu erfunden werden wird.

Allgemeine Betrachtungen über die Antipyretica.

Wir haben gesehen, wie eine Reihe von Bestrebungen zur Darstellung synthetischer Antipyretica davon ausging, einen dem Chinin, dem souveränen und specifischen Antipyreticum, analogen Körper aufzubauen, eine Absicht, welche bis nun als misslungen zu betrachten ist. Eine andere Reihe von Körpern mit antipyretischen Wirkungen beruht auf der Grundbeobachtung, dass die Einführung eines basischen Restes in den Benzolring dem letzteren antipyretische Wirkungen verleiht. (Phenylhydrazin, Anilin.) Die Pyrazolonreihe verdankt ihre Entstehung einer missverständlichen Auffassung der zu Grunde liegenden Reaktion, welche eigentlich zur Bildung eines chininähnlichen Körpers dienen sollte.

Wir haben gesehen, wie zahlreich die möglichen Variationen der zu Grunde liegenden Idee in allen Fällen ist und wie nicht etwa der wirksame Antheil, sondern meist eine der entgiftenden Gruppen variirt wird. Da die Variationsmöglichkeit, insbesondere beim Paraamidophenol, eine sehr grosse ist, darf es nicht wundern, wenn so viele Körper dieser Reihe dargestellt wurden. Da aber keiner einfacher und billiger als das Standardpräparat dieser Gruppe ist, so konnte auch keiner bei sonst gleichen Eigenschaften diesen Körper verdrängen. Doch waren viele Derivate dieser Reihe in ihren Eigenschaften hinter dem Phenacetin zurückgeblieben. Man muss sagen, dass die Darstellung von Derivaten der Antipyrin-, Phenylhydrazin-, Phenacetingruppe gegenwärtig wohl aussichtslos ist, wenn man hofft auf diese Weise zu einem Körper mit neuen Wirkungen zu gelangen. Gerade diese unnützen Variationen, welche sich in den Wirkungen höchstens darin vom Phenacetin oder Antipyrin unterschieden, dass man schlechter wirkende oder giftigere Körper erhielt, unter Umständen auch wirkungslose, haben das Vertrauen vieler Aerzte zu den neuen synthetischen Mitteln bedenklich erschüttert. Der praktische Arzt sieht sich schliesslich betrogen, wenn man ihm unter den verschiedensten Namen pharmakologisch und chemisch wenig differirende Körper anbietet, denen auf dem Wege der Reklame neue Eigenschaften angedichtet werden. Daher auch der völlige Misserfolg der später kommenden Varianten gegenüber dem meist grossen Erfolg des erst eingeführten Präparates.

Von einem Antipyreticum, welches überhaupt des Versuches werth ist, kann man fordern, dass die Entfieberung nicht zu rasch eintritt, lange andauere, und dass beim Aussetzen des Mittels der Fieberanstieg ein nur langsam einsetzender sei.

Das Mittel darf keine Kollapserscheinungen, keine profuse Schweisssekretion hervorrufen. Der Magen darf nicht belästigt werden, und es darf auch keine zerstörende Wirkung auf die Gewebe und die rothen Blutkörperchen ausüben. Im allgemeinen also keine schädlichen Nebenwirkungen, hingegen eine schmerzstillende Nebenwirkung auf das Nervensystem. Mittel, welche diesen Anforderungen nicht entsprechen, sind von vorneherein zu ausgedehnteren Versuchen ungeeignet und haben auch gar keine Aussicht auf Erfolg, da die gebräuchlichen Antipyretica Chinin, Antipyrin, Phenacetin diesen Anforderungen entsprechen. Ein Bedürfniss besteht sicherlich nach einem Antipyreticum, welches specifische Wirkung beim Sumpffieber hat und so mit dem Chinin konkurriren könnte. Wenn man bedenkt, wie gross der Chininkonsum ist und

wie alle synthetischen Antipyretica zusammen nur einen kleinen Bruchtheil des Chininkonsums ausmachen, so erscheint die Darstellung eines rivalisirenden Körpers, welchem einige unangenehme Eigenschaften des Chinins, der bittere Geschmack, die Geschmacksparästhesien, fehlen und welcher im Preise billiger ist als ein höchst wünschenswerthes Ziel der Bestrebungen der Synthetiker. Bis nun steht das Chinin noch immer ohne Analogie da.

Die Erreichung dieses Zieles wäre auch viel ehrenvoller als die nutzlose ewige Variation von zwei Grundideen, die nun zum Tode abgehetzt sind.

Für das Chinin selbst ist noch zu bemerken, dass es wünschenswerth wäre, ein geschmackloses lösliches Derivat zu haben, da die bisherigen Bestrebungen in dieser Richtung keineswegs als endgültiger Abschluss dieses Problems zu betrachten sind.

Die Zwecklosigkeit der Bestrebungen in der Anilinreihe zu leicht wasserlöslichen Derivaten zu gelangen, wobei der Grundkörper ganz oder theilweise seine therapeutische Wirkung verliert, haben wir oben ausgeführt. Die schwere Löslichkeit des Phenacetins beeinträchtigt dessen Wirkung durchaus nicht.

Es fällt bei allen natürlichen und künstlichen antipyretisch wirkenden Mitteln auf, dass sie auf ringförmig geschlossene Körper basirt sind und zwar ohne Ausnahme. Die sicher wirkenden Antipyretica der besprochenen Reihen enthalten überdies alle Stickstoff, entweder in der Form, dass der Stickstoff an der Ringbildung betheiligt, oder dass er in einer basischen Seitenkette enthalten ist. Dass der N-haltige Rest es nicht ist, welchem die betreffenden Körper ihre entfiebernde Wirkung verdanken, sondern es sich vielmehr um eine Eigenschaft des ringförmigen Kernes handelt, beweist insbesondere der Umstand, dass nicht nur der basische Rest, sondern auch Hydroxyle (Phenol, Brenzcatechin) beziehungsweise eine hydroxylirte Karbonsäure (Salicylsäure) dieselbe entfiebernde Wirkung, wenn auch nicht in der gleichen Intensität und Dauer, zu entwickeln in der Lage sind. Es ist aber auch gleichgültig was für basischer Rest eintritt; sowohl die Amidogruppe als auch der Hydrazinrest lösen diese Wirkung des Kernes aus, die chemisch leichter reagirende Hydrazingruppe intensiver als die Amidogruppe. Anderseits kann durch Ersatz von Wasserstoff im basischen Rest, indem der Körper durch Einführung von Acidyl- oder Alkylgruppen für Wasserstoff den Eingriffen des Organismus gegenüber resistenter gemacht

wird, eine Entgiftung bewirkt werden. Die antineuralgische und leicht hypnotische Wirkung des Acetanilids, Phenacetins und analog gebauter Körper lässt sich vielleicht unschwer auf folgende Weise erklären. Die Säureamide haben wie im allgemeinen Theile ausgeführt wurde, leicht hypnotische Eigenschaften, anscheinend wegen ihres Ketoncharakters. Die Ketone wie Aethylketon, Acetophenon (Hypnon) haben ja alle solche mehr oder minder stark ausgeprägte hypnotische Eigenschaften. Daher wird man die antineuralgische Wirkung des Acetanilids wohl am besten auf die Gruppirung $CH_3.CO.NH$ beziehen. Jedenfalls ist diese Erklärung auf alle Derivate des Anilins ausdehnbar, während eine zweite Erklärung, die sich beim Phenacetin geradezu aufdrängt, dass die Aethoxygruppe den hypnotischen und antineuralgischen Effekt bedingt, nur für einen Theil der Paraamidophenolderivate Geltung hätte, aber man muss wohl annehmen, dass es sich beim Phenacetin, Laktophenin und ähnlich gebauten Körpern im Gegensatz zu den Anilinderivaten im engeren Sinne um eine Konkurrenz zweier Faktoren, welche in ähnlicher Richtung wirken, handelt, der Aethoxygruppe und der Säureamidgruppe.

Beim Chinin steht die antineuralgische Wirkung im Zusammenhange mit den narkotischen Effekten dieser Base. Gerade diese Nebenwirkung auf das Nervensystem ist es ja, welche den modernen Antipyreticis ermöglicht, sich neben dem Chinin einen hervorragenden Platz in der Therapie zu verschaffen und ihn zu behaupten, obgleich dem Chinin exquisit narkotische Wirkungen zukommen. Wir gehen wohl auch nicht fehl, wenn wir als Erklärung für die antineuralgische Wirkung des Antipyrins die CO-Gruppe im Pyrazolonring heranziehen. Für die antineuralgischen Effekte des Chinins eine chemische Erklärung abzugeben, ist bei dem Dunkel, welches noch über der Konstitution schwebt, nicht möglich. Doch wollen wir auf das Vorhandensein eines freien Hydroxyls im Loiponantheil hinweisen, welches, wie auch bei allen anderen narkotisch wirkenden Alkaloiden, Beziehungen zwischen dem Gehirn und dem Chininmolekül herstellen kann.

Wenn wir die zahlreichen Körper überblicken, welche in der Absicht neue Antipyretica zu schaffen dargestellt wurden, so müssen wir doch zugestehen, dass deren Darstellung für den Pharmakologen und für den Synthetiker durchaus nicht zwecklos war, ja dass der negative Erfolg in mancher Richtung sehr belehrend ist.

Das Scheitern aller Körper, welche vom Chinolin ausgegangen sind in der Therapie, zeigt uns, wie wenig Erfolg ein weiterer Versuch

mit hydrirten Derivaten dieser Reihe hat, wenn wir nicht neue Methoden zur Entgiftung ersinnen, dass auch solche Körper insolange überflüssig sind als wir nicht durch Studium des Chinins den wahren Grund für seine specifische Wirkung erkannt und dann vielleicht wieder auf Chinolinderivate zurückkommen. Vorläufig kann kein Derivat mit den üblichen antipyretischen Mitteln in Bezug auf Wirkung, Ungiftigkeit und Preis konkurriren. Die nicht hydrirten Derivate des Chinolins sind entweder zu schwach in der Wirkung oder wie die amidirten ohne jedwede Vortheile vor den Amidophenolderivaten.

Bei der Antipyringruppe ist es von Interesse, dass das Antipyrin erst durch Einführung der Methylgruppe wirksam wird. Es ist weiter interessant, dass die Derivate des Isopyrazolons im Gegensatze zu denen des Pyrazolons keine antipyretische, hingegen aber eine giftige Wirkung zeigen. Die Derivate des Pyrazols wirken ebenfalls nicht antipyretisch. Die Einführung eines basischen (entgifteten) Restes (NH_2-Gruppe) in das Antipyrin, erhöht die Wirkung des letzteren.

Die einfachen Derivate des Phenylhydrazins, sie mögen wie immer entgiftet sein, eignen sich zur Anwendung in der praktischen Medicin nicht, da sie durchwegs Blutgifte sind.

Ebenso sollten die einfachen Anilinderivate aus einem gleichen Grunde verlassen werden. Nur der äusserst billige Preis des Acetanilids verlockt noch Aerzte sich dieses Mittels zu bedienen. Der Hauptkonsum scheint aber darin seine Ursache zu haben, dass man andere theuere Antipyretica, insbesondere Phenacetin, damit verfälscht.

Die Derivate des Paraamidophenols mit den zahlreichen möglichen und auch zum Theil ausgeführten Variationen sind jedenfalls sehr lehrreich.

Schon der Eintritt eines Hydroxyls in das Anilin macht letzteres weniger giftig. Man kann nun entweder diesen labilen Körper, das p-Amidophenol, durch Säureradikale oder durch Alkylradikale oder durch Reaktion mit Aldehyden stabiler machen. Im vorneherein ist zu bemerken, dass man aus dem Grunde immer bei diesen Synthesen von einem Amidophenol der Parastellung ausgeht, weil die Ortho- und Metaderivate weit giftiger sind, ohne sonst irgend einen Vortheil zu bieten. Wenn man das Hydroxyl alkylirt, so kommt man zu Körpern von denen sich insbesondere die Aethoxyverbindung, das Phenetidin, als therapeutisch sehr vortheilhaft erwies. Phenetidin als solches ist aber noch giftig. Daher sind alle Derivate desselben für die Praxis zu verwerfen, welche entweder blosse Salze des Phenetidins sind oder die

durch Einwirkung der Salzsäure im Magensafte in die Komponenten zerfallen und so zur Bildung von Phenetidinsalzen im Magen führen. Sie sind natürlich alle als Antipyretica wirksam und nur aus dem Grunde zu verwerfen, weil sie schon im Magen das noch giftige Phenetidin abspalten. Daher gehören alle Salze, wie Citrophen etc., alle Produkte der Reaktion eines Aldehyds oder Ketons mit der Amidogruppe. Hierbei ist zu bemerken, dass einzelne z. B. das Reaktionsprodukt des Salicylaldehyds mit Phenetidin den Eingriffen des Organismus gegenüber zu resistent sind, um überhaupt zur Wirkung zu gelangen, und die geringe Wirkung, welche diese Körper zeigen, auf den angeführten Umstand zurückzuführen ist, dass der Magensaft aus ihnen Phenetidin abspaltet.

Ueberhaupt erscheint die Einführung aromatischer Säureradikale zur Entgiftung des basischen Restes als durchaus ungeeignet, da dermassen stabile Derivate entstehen, dass der Organismus dieselben nicht aufspalten d. h. das wirkende Paraamidophenol daraus nicht entwickeln kann. Es ist dies geradezu ein Beweis für den Zusammenhang zwischen chemischer Veränderung und physiologischer Wirkung. Körper, welche im Organismus nicht verändert werden, gelangen auch nicht zur Wirkung. Daher ist der positive Ausfall der Indopheninreaktion im Harne bei Verfütterung von Derivaten der Anilingruppe ein sicherer Beweis, dass sie wirksam waren, weil sie abgebaut wurden. Ein negativer Ausfall zeigt auch, dass der verfütterte Körper unwirksam war.

Zur Entgiftung des basischen Restes eignen sich vorzüglich die Radikale der Fettsäuren, insbesondere der Essigsäure, kein anderes Radikal zeichnet sich vor der Essigsäure aus, es ist auch keines bei der technischen Darstellung billiger. Anders verhält es sich bei der Deckung des Hydroxyls durch Fettsäureradikale z. B. der Essigsäure. Die Verseifung dieses Esters geht so glatt vor sich und weitaus rascher als der Abbau einer Alkyloxygruppe, so dass sehr rasch sich das giftige Paraamidophenol bildet. Deshalb sind solche Derivate, welche das Phenolhydroxyl durch Säureradikale geschlossen haben, immer giftiger als die alkyloxylirten und stehen ihnen daher an Güte bei weitem nach. Der Säurerest an der basischen Gruppe verhält sich chemisch und physiologisch viel resistenter.

Das Ersetzen des zweiten Wasserstoffes in der basischen Gruppe durch ein Säureradikal bietet schon aus dem Grunde keinen Vortheil, weil die zweite Säuregruppe schon durch blosses Wasser leicht abgespalten wird.

Der Ersatz des zweiten Wasserstoffes durch eine Alkylgruppe bewirkt eine rauschartige Narkose. Die Körper dieser Reihe haben keine praktische Verwendung gefunden.

Auch die Entgiftung durch Ueberführung des Phenetidins in ein Urethan, zeigt gar keine der einfachen Acetylirung überlegene Wirkung.

Hingegen müssen alle Versuche der Entgiftung durch Einführung einer Säuregruppe, nicht eines Säureradikals, also die Darstellung von Karbonsäuren, Sulfosäure etc. des Phenetidin als gänzlich gegen die pharmakologischen Grundgesetze verstossend angesehen werden. Die entsprechenden Körper haben sich auch ohne Ausnahme als wirkungslos erwiesen, umsomehr als der Organismus aus ihnen kein Paramidophenol regeneriren kann.

Die Einführung einer zweiten Amidogruppe hat naturgemäss die Giftigkeit des Phenacetins erhöht. Der Versuch ein zweites gedecktes Hydroxyl einzuführen ist nicht weiter verfolgt worden.

Wir haben ferner gesehen, dass sich nur vom Benzol oder Chinolin Antipyretica ableiten lassen. Vom Pyridin kann man zu keinem gelangen, ebensowenig vermag man aus anderen Ringen Diphenyl, Naphthalin und Phenanthren zu antipyretischen Körpern zu gelangen. Die Funktion des Benzolkerns und des Benzols in der Chinolinbindung hängt von ganz bestimmten Bindungen ab, welche das Pyridin, das Naphthalin und Phenanthren entbehren.

Sämmtliche Antipyretica wirken in heftiger oder ganz abgeschwächter Weise auf das Blut ein, indem sie bald das Oxyhämoglobin in Methämoglobin verwandeln oder die respiratorische Kapacität verringern oder die Blutkörperchen zerstören. Man kann sie nach Schmitt in folgende Gruppen eintheilen.

1. Antipyretica die in mittleren Dosen bloss den Sauerstoff mehr oder minder an das Hämoglobin fixiren. Antipyrin und Phenacetin. 2. Mittel, welche in mässigen Dosen eine intrakorpuskuläre Methämoglobinurie erzeugen: Anissäure, Thallin, Antithermin, Kairin, Exalgin, Methacetin, Acetylamidophenol. 3. Mittel, welche Methämoglobin mit Zerstörung der Blutkörperchen erzeugen: Acetanilid, Benzanilid, Formanilid, Methylformanilid und Pyrodin.

So sehen wir, dass der praktische Erfolg der so zahlreichen Versuche, die erst dargestellten Körper Antipyrin und Phenacetin zu verbessern nur sehr spärlich ist, schon aus dem Grunde, weil man nicht zu billigeren Körpern gelangen konnte, diese beiden Standardpräparate

selbst sehr rigorosen Anforderungen an ein Antipyreticum entsprechen und nach keiner Richtung von den zahlreichen Varianten irgendwie erheblich übertroffen wurden.

Das Ideal, ein specifisches Fiebermittel mit starken antineuralgischen Effekten, Wirkung auf Sumpffieber und ohne schädigende Nebenwirkung ist noch zu erreichen, aber um diesen Erfolg zu erringen, müssen neue Ideen und neue Studien über Chinin kommen oder der Zufall, welcher ja eine so grosse Rolle bei den Entdeckungen und Erfindungen spielt helfend eingreifen. Die bis nun vorgebrachten Ideen erscheinen in allen Variationen erschöpft und müssen neuen Platz machen.

III. Kapitel.

Alkaloide.

Zum schönsten und interessantesten in der Pharmakologie gehört wohl das planmässige Studium der natürlichen Alkaloide, ihrer Synthesen, die Kenntniss der wirksamen Gruppen und der künstliche Ersatz der Alkaloide. Gerade die kleinen Mengen, in denen ein Alkaloid seine Wirksamkeit schon zeigt, sowie die Raschheit und Promptheit der Wirkung der Alkaloide haben von jeher diese Körper zu den Lieblingsmitteln derjenigen Aerzte erhoben, welche sie zu benützen verstehen. Hierbei gestatten die mannigfaltigen Wirkungen, welche die Alkaloide haben, eine ungemein ausgebreitete Anwendung auf allen Gebieten der praktischen Medicin. Ja in der Hand des Geübten und des Kundigen können die verschiedensten Effekte und oft entgegengesetzte Erscheinungen durch eine verschiedene Dosirung desselben Mittels erzielt werden. Die Chemie hat mehrere Ziele beim Studium der Alkaloide und ihres Aufbaues von jeher verfolgt. Das erste Bestreben, die Reindarstellung des Körpers war stets von einem anderen begleitet, nämlich eine Verbilligung des betreffenden Alkaloid dadurch zu erzielen, dass man möglichst das Nebenalkaloid in das werthvolle Hauptalkaloid verwandle, oder dass man die Nebenalkaloide der verschiedenen Droguen ebenfalls in der Medicin zur Verwerthung bringe, anderseits war es ein so beachtenswerthes Ziel, die Alkaloide entweder synthetisch darzustellen, oder, wenn dieses nicht gelang, durch das Studium der wirksamen Gruppen dahin zu kommen, den Alkaloiden an Wirkungen analoge Körper aufzubauen. Neben diesen Bestrebungen machten sich insbesondere in der letzten Zeit zwei Richtungen bemerkbar, welche mit mehr oder minder grossem Erfolg Folgendes anstrebten. Die eine Richtung suchte bestimmte schädliche oder unangenehme Eigenschaften bestimmter Alkaloide, wie etwa den bittteren Geschmack des Chinins, die leichte

Zersetzlichkeit des Cocains durch verschiedene Veränderungen zu coupiren, ohne dass an der Grundwirkung des Körpers in irgend einer Weise gerüttelt werden könnte. Eine andere Richtung, und die ist die weit erfolgreichere, strebte an, an dem Molekül der bekannten Alkaloide durch Sperren oder Oeffnen bestimmter Seitenketten, sowie durch bestimmte Veränderungen an den Seitenketten solche Veränderungen in der physiologischen Wirkung hervorzurufen, dass gleichsam eine im Alkaloid schlummernde Eigenschaft zum Leben erweckt wurde, während die typischen Eigenschaften des Alkaloids gleichsam in einen Schlummerzustand versanken. Als Beispiel wollen wir nur anführen, das Versperren des Morphinhydroxyls durch Acidyl- oder Alkylgruppen, wobei die schlafmachende Eigenschaft fast ganz verschwindet, während eine eigenthümliche Wirkung auf die Respiration, welche wohl schon dem Morphin, wenn auch nicht in dem Grade zukommt, als charakteristisches Zeichen der neuen Körper bei der therapeutischen Anwendung auftritt.

Die grosse Reihe der natürlich vorkommenden Alkaloide lässt sich bekanntlich nach Königs auf das Pyridin

```
        H
        C
      /   \
   HC       CH
    |        |
   HC       CH
      \   /
        N
```

zurückführen. Diese Base ist für sich fast ungiftig zu nennen. Pyridininhalationen bewirken zunächst respiratorische Dyspnoe durch Reizung des Trigeminus, dann Verlangsamung und Verflachung der Athmung, welche periodischen Wechsel zeigt und schliesslich Schlaf. Ihre interne Verabreichung macht keine Erscheinungen toxischer Natur. Die Hauptwirkung ist nach Brunton und Tunnicliffe Lähmung der sensorischen Apparate, totale Anästhesie und Aufhebung der Reflexe, ferner hemmen relativ geringe Dosen die Athmung; centrale Vagusreizung bei mit Pyridin vergifteten Kaninchen ergab besonders häufig exspiratorischen Stillstand. Die Herzaktion wird durch kleine Dosen verlangsamt und verstärkt, durch grössere zum Stillstande gebracht. Pyridin ist im Vergleich zu seinen Derivaten kein aktives Glied. Es macht Blutdrucksenkung durch Paralyse des Herzmuskels.

Aber die Wirkung ändert sich mit einem Schlage, wenn diese Base hydrirt wird, d. h. wenn durch den Eintritt von Wasserstoffatomen in das Pyridinmolekul eine Reihe von neuen Angriffspunkten

für diesen Ring dem Organismus gegeben werden. Dann wirkt die neue Base und sie wirkt in dem Sinne, dass sie den Blutdruck steigert, dass sie die Gefässe stark kontrahirt und bestimmte Aehnlichkeiten in ihrer physiologischen Wirkung mit dem Nikotin unverkennbar sind. Wenn man die Erfahrung vom Verhältniss zwischen dem Pyridin und dem Piperidin, der einfachen und der hydrirten Base weiter verfolgt und eine Reihe anderer Basen auf dieses Verhalten hin untersucht, so kann man zu einer Regel gelangen, die zuerst von Kendrick und Dewar, später in Deutschland von Königs in Worte gekleidet wurde: Hydrirte Basen wirken physiologisch immer stärker als die ihnen entsprechenden nicht hydrirten Basen. Kendrick und Dewar wiesen zuerst darauf hin, dass, wenn man die Wirkung

von Chinolin C_9H_7N
mit Parvolin $C_9H_{13}N$
von Collidin $C_8H_{11}N$
mit Coniin $C_8H_{15}N$
von Dipyridin $C_{10}H_{10}N_2$
mit Nikotin $C_{10}H_{14}N_2$

vergleicht, man sieht, dass die physiologische Wirksamkeit dieser Substanzen, abgesehen von der chemischen Struktur in denjenigen Substanzen am grössten ist, in welchen die grösste Menge Wasserstoff enthalten ist.

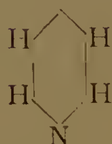
Die Hydrirung einer Base kann nicht nur eine erhöhte Giftigkeit und Wirksamkeit verursachen, sondern es kommt dabei in vielen Fällen zu einer völligen Umkehrung der physiologischen Wirkung der Grundsubstanz. So wirkt

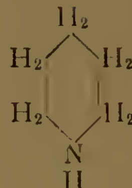
Pyridin blutdruckerniedrigend,	Piperidin blutdrucksteigernd,
Berberin blutdruckerniedrigend,	Hydroberberin blutdrucksteigernd,
β-Naphtylamin pupillenverengernd,	β-Tetrahydronaphtylamin pupillenerweiternd.

Eine Reihe von Beispielen bestätigt die Richtigkeit dieser Regel. Es wäre aber falsch, anzunehmen, dass man jede Base durch Hydrirung in eine stärker wirksame verwandeln kann. Es kann nämlich beim Process der Hydrirung auch eine Sprengung des Kernes vor sich gehen und dann bekommt man keinen wirksamen, vielmehr oft einen wenig oder ganz unwirksamen Körper. Anderseits kann durch die Hydrirung auch eine Sprengung zwischen der Verbindung zweier Kerne eintreten.

Hierfür dienen folgende Beispiele:

Pyridin ist von äusserst geringer Wirkung, das hydrirte Pyridin,





Piperidin wirkt aber kräftig blutdrucksteigernd.

Die Giftigkeit des Chinolins steigt bedeutend, wenn man es in Tetrahydrochinolin verwandelt.

Pyridin und Chinolin sind die einfachsten Vertreter der Alkaloidgruppe. Ihre vollständigen Hydride sind Piperidin und Dekahydrochinolin. Alle vier lähmen die Centren und setzen die Leistungsfähigkeit der motorischen Nerven erheblich herab, lassen aber die sensiblen Nervenendigungen ganz, die Muskelsubstanz fast intakt. Ausserdem bringen sie Veränderungen der rothen Blutkörperchen, wie Ammoniak, hervor. Die hydrirten Verbindungen wirken hierbei kräftiger und stärker.

β-Naphtylamin zeigt in erheblichen Dosen von 1 g schwache Wirkungen, während β-Tetrahydronaphtylamin in Dosen von 1 g für Kaninchen letal wirkt.

β-Collidin ist relativ wenig giftig, während das Hexahydro-β-Collidin oder Isocicutin eine centrale und periphere Giftigkeit entfaltet. Es ist weit giftiger als Curare und wirkt wie Cicutin (α-Propylpiperidin).

Die Ursache, weshalb die hydrirten Basen an Stärke der Wirkung die entsprechenden nicht hydrirten übertreffen und in vielen Fällen sogar gerade entgegengesetzte Wirkungen haben (z. B. Pyridin und Piperidin) ist wohl die, dass die Basen einerseits durch Hydrirung einen fetten Charakter erhalten, indem die doppelten Partialvalenzen der Ringe verloren gehen, anderseits geht häufig eine tertiäre Base in eine sekundäre über, welche letztere in Folge Vorhandenseins einer Imidgruppe physiologisch ungemein reaktionsfähig ist, während tertiär gebundener Stickstoff im Organismus sowie ausserhalb sehr träge reagirt. Die Zunahme der Verbindung an Wasserstoffatomen erleichtert den oxydativen Eingriff des Organismus, sowie auch der fette Charakter ein Einreissen des Ringes erleichtert.

Zu dieser allgemeinen Regel über die Wirkung der Basen im Zusammenhang mit ihrem chemischen Aufbau tritt eine zweite hinzu, die wir Crum Brown und Fraser verdanken; diese beiden schottischen

Forscher untersuchten, um die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung zu finden, die physiologische Wirkung der Substanzen, nämlich der Alkaloide, nach einer ganz bestimmten chemischen Operation, welche gleichmässig an allen Alkaloiden vorgenommen wurde. Wenn die chemische Konstitution C ist, die physiologische Wirkung P, so ist die unbekannte Funktion von C fC. Um nun f zu finden, verändert man C so, dass es C+△C wird, und untersucht die korrespondirende Veränderung der physiologischen Wirkung von fC zu fC+△f.C. Wir kennen △C, fC und △fC und wenn wir deren Verhältnisse für eine grosse Anzahl von C-Werthen kennen und indem man △C variirt, so kann man die Fuktion f bestimmen. Die Veränderung der Konstitution, die von △C repräsentirt wird, muss eine einfache und klare sein. Es sind zwei Arten zwischen denen man wählen kann: Replacement und Addition.

Das Replacement macht keine so grosse Aenderung der physiologischen Wirkung, wie die Addition; wenn man die Wirkung von Kohlenoxyd und Kohlensäure, Blausäure und Methylamin, arsenige Säure und Kakodylsäure, Strychnin und Brucin und die Salze der Ammoniumbasen, die von ihnen abstammen, vergleicht, so kann man sehen, dass die Addition wenigstens in den meisten Fällen die physiologische Aktivität verringert oder vernichtet. Dieser Vergleich führt zu dem Verdachte, dass die physiologische Aktivität mit der chemischen Kondensation zusammenhängt, mit welchem Ausdrucke Brown und Fraser die Fähigkeit, Additionen einzugehen, bezeichnen, wobei die Addition nun durch Anwachsen der Atomicität eines Atoms oder einer Gruppe von Atomen platzgreift. Dieser Verdacht erhält eine gewisse Bestätigung durch die Thatsache, dass stabile Verbindungen des fünfatomigen Arsens und Antimon bei der physiologischen Prüfung unwirksam waren, während alle löslichen Verbindungen des dreiatomigen Arsens und Antimon wirksam waren. Aehnlich sind die aromatischen Körper in der Regel aktiver als die korrespondirenden fetten Körper; das Vorkommen von solchen Giften, wie Alkohol, Oxalsäure und Sublimat unter den gesättigten Substanzen und von verhältnissmässig unwirksamen ungesättigten Verbindungen, wie Benzoesäure und Salicin zeigt, dass die Kondensation nicht der einzige Zustand der physiologischen Aktivität ist. Es wurden nun die Methylderivate des Strychnin, Brucin, Thebain, Codein, Morphin und Nikotin untersucht. Das Jodid und Sulfat des Methylstrychnins ist weit weniger giftig als Strychnin selbst, es erzeugt keine Krämpfe, sondern Paralyse und hat Curare-Wirkung. Aethylstrychnin wirkt ebenso.

Jolyet und Cahours behaupteten, dass neben der lähmenden Wirkung der Methylderivate, insbesondere des Strychnins, eine krampferregende vorkomme. Brown und Fraser wiesen aber nach, dass dieses nur für mit Strychnin leicht verunreinigte Präparate gilt.

Tillie behauptet, dass die Addition von Methyl zu Strychnin nicht, wie bisher angenommen wurde, eine völlige Umwandlung des Wirkungscharakters, sondern lediglich eine Modifikation der Aufeinanderfolge und der Intensität der Grundwirkungen des Strychnins bedingt.

Brucin und Thebain wirken so wie Strychnin und ebenso verhalten sich ihre Methylderivate zum Methylstrychnin; beim Codein haben die Salze der Methylverbindung nicht die krampferregende Wirkung des Codeins. Da dieses Alkaloid nur eine schwache Schlafwirkung hat, so war es schwer zu erkennen, wie weit diese Wirkung in der Methylverbindung verändert war. Die letztere lähmt die motorischen Nervenendorgane, was Codein nicht vermag. Das Methylmorphin hat gar keine schlafmachende Wirkung als Jodidverbindung, welche fast unlöslich ist. Hingegen ist das Methylmorphinsulfat narkotisch, macht aber keine Krämpfe, sondern Paralyse. Methylnikotin war wenig giftig, machte keine Krämpfe, aber auch keine lähmende Wirkung auf die motorischen Nervenendorgane. Crum Brown und Fraser untersuchten auch die Wirkung des Jodmethyls selbst, welches aber keine solche Wirkungen hat.

Atropin hat eine etwas komplicirte physiologische Wirkung, da es Funktionen des Central- und sympathischen Nervensystems beeinflusst. Die Wirkung der Methyl- und Aethylderivate differirt in Bezug auf das Centralnervensystem vom Atropin, während die Wirkung auf das sympathische wesentlich dieselbe ist. Die das Rückenmark reizende Wirkung des Strychnin, Brucin, Thebain, Codein und Morphin kommt den Salzen der Ammoniumbasen, welche von diesen Alkaloiden abstammen, nicht zu, aber diese Derivate besitzen dafür eine paralysirende Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen. Eine ähnliche Veränderung ist bei den Alkylderivaten des Atropins zu sehen. Diese Derivate sind kräftiger lähmende Körper als Atropin selbst.

Die Salze des Methyl- und Aethylatropins sind für niedere Thiere in viel kleinerer Dosis letal wirkend als die Salze des Atropins selbst. Paralyse des Vagus und Papillenerweiterung werden auch von den Derivaten des Atropins verursacht.

Coniin ist eine Imidbase, Methylconiin eine Nitrilbase. Die Salze von Coniin und Methylconiin sind einander in Wirkung und Giftigkeit

sehr ähnlich. Sie verursachen fortschreitende Lähmung und Tod durch Asphyxie. Dimethylconiin ist viel weniger giftig und erzeugt vor der Lähmung keine Reizung.

Cocain verliert durch Methylirung völlig seine excitirende, sowie seine anästhesirende physiologische Wirkung. Die Ammoniumbase hat nur die physiologischen Eigenschaften des Curare, also Lähmung der motorischen Nervenendplatten.

Im Pfeilgift Curare fand Böhm zwei Basen, eine tertiäre Base, das Curin und das Curarin, eine Ammoniumbase. Das Curin lässt sich durch Methylirung in das Curarin verwandeln, welches 226 mal so giftig ist, als die Muttersubstanz.

Auch das Pyridin selbst schliesst sich von dieser allgemeinen Regel nicht aus und die entsprechende Ammoniumbase hat die physiologische Funktion der quaternären Basen überhaupt, nämlich Lähmung der motorischen Nervenendplatten. Es ist aber sehr wenig giftig, ähnlich die Methylverbindung des Chinolins, des Isochinolins und wenig giftig das Dimethylthallinchlorid.

Es besteht also eine erhebliche Differenz zwischen der Wirkung von Basen die dreiwerthigen Stickstoff und solche die fünfwerthigen Stickstoff haben. Die Salze des Ammoniaks, Trimethylamins und Tetramethylammoniums wurden untersucht, um auch die Verhältnisse bei einfachen Basen zu studiren. Trimethylamin steht in derselben Beziehung zum Tetramethylammonium, wie Strychnin zu Methylstrychnin. Alle diese Substanzen machen Paralyse und leichte Muskelkrämpfe — durch eine direkte Wirkung auf das Centralnervensystem und die quergestreifte Muskulatur. Die physiologische Wirkung des Chlorammons und salzsauren Trimethylamin sind, sehr ähnlich, differiren aber vom Jodid des Tetramethylammoniums. Die beiden ersteren sind schwach in ihrer Wirkung, während das letztere ein verhältnissmässig kräftiges Gift ist und sehr rasch lähmend wirkt. Die Paralyse der peripheren Nervenendigungen der motorischen Nerven ist die charakteristische Wirkung der Salze der Ammoniakbasen.

Rosenstein warf die Frage auf: Bewirkt allein die Bindung einer oder mehrerer Alkylgruppen an den Kernstickstoffatomen der Alkaloide der Pyridingruppe, dass das Alkaloid lähmende Eigenschaften erhält, oder muss hierzu das Alkaloid in eine quaternäre Base übergehen? Es ergab sich, dass das Cinchonin weder durch Einführung einer, noch von zwei Methylgruppen zu dem N des zweiten Kernes seine physiologische Wirkung verändert, während es durch Ueberführung in quaternäre Basen lähmende Eigenschaften erhält. Ebenso verhält sich

das Chinin. Die Alkaloide erhalten also nicht durch Bindung von einer oder mehreren Alkylgruppen an den Kernstickstoff lähmende Wirkungen, sondern nur durch die Ueberführung in quaternäre Basen, durch Alkylirung.

Die ursprüngliche Absicht von Crum Brown und Fraser, die Wirkung der Alkaloide nach der Addition von Jodmethyl zu studiren, hat also ein ganz anderes Resultat gezeitigt, als beabsichtigt war. Nicht die Addition von Jodmethyl und deren Wirkung wurde hier studirt, sondern der Uebergang in quaternäre Basen durch die Einwirkung von Jodmethyl. Wo Jodmethyl diesen Uebergang nicht zu bewerkstelligen vermag, kommt es auch nicht zur Bildung von curareartig wirkenden Körpern.

Bei folgenden Substanzen wurde gefunden, dass sie die motorischen Nervenendplatten lähmen:

Anorganische:	Jodammonium
Aliphatische:	Cyanammonium
	Aethylammoniumchlorid
	Amylammoniumchlorid
	Amylammoniumjodid
	Ammylammoniumsulfat
	Dimethylammoniumchlorid
	Dimethylammoniumjodid
	Diäthylammoniumchlorid
	Diäthylammoniumjodid
	Diäthylammoniumsulfat
	Trimethylammoniumjodid
	Triäthylammoniumchlorid
	Triäthylammoniumjodid
	Triäthylammoniumsulfat
	Tetramethylammoniumjodid
	Tetraäthylammoniumjodid
	Tetraamylammoniumjodid
Arsonium- Stibonium- und Phosphoniumbasen	Tetraäthyl-Arsonium und Cadmiumjodid
	Methyl-Triäthylstiboniumjodid
	Methyl-Triäthylstiboniumhydrat
	Tetraäthylphosphoniumjodid
	Tetraäthyl-Arsonium und doppelt Zinkjodid.
Aromatische Basen:	Phenyl-dimethyl-äthyl-ammoniumjodid
	Phenyl-dimethyl-amyl-ammoniumjodid
	Phenyl-dimethyl-amyl-ammoniumhydrat

Phenyltriäthylammoniumjodid
Tyluyltriäthylammoniumjodid
Ditoluyldiäthylammoniumjodid
Toluyldiäthylamylammoniumjodid
Toluyltriäthylammoniumhydrat.

Methylirte Alkaloide: Methylpiperidin
Methylatropin
Methylstrychnin
Aethylstrychnin
Methylbrucin
Aethylbrucin
Methylcinchonin
Amylcinchonin
Methylchinin
Methylchinidin
Methylcodein
Methylmorphin
Dimethylconiin
Methyldelphinin
Curarin
Curare
Aethylnicotin
Methylthebain
Methylveratrin
Amylveratrin.

Ferner Imidobasen: Methylanilin
Aethylanilin
Amylanilin
Collidin
Coniin.

Dann die Ammoniumhydratbase Echitamin (Ditain)

$$C_{22}H_{28}N_2O_4 + 4H_2O$$

Ferner Spartein.

Man sieht daraus, dass vorzüglich den quaternären Basen die Eigenschaft zukommt, auf die motorischen Nervenendigungen lähmend zu wirken, dass aber diese Eigenschaft unabhängig ist vom Baue des übrigen Moleküls der Substanz, und dass auch andere quaternäre Basen, in denen statt Stickstoff, Arsen, Antimon oder Phosphor enthalten ist, also Arsonium, Stibonium oder Phosphoniumbasen dieselben Eigenschaften besitzen. Es kommt also der Hauptsache nach für das

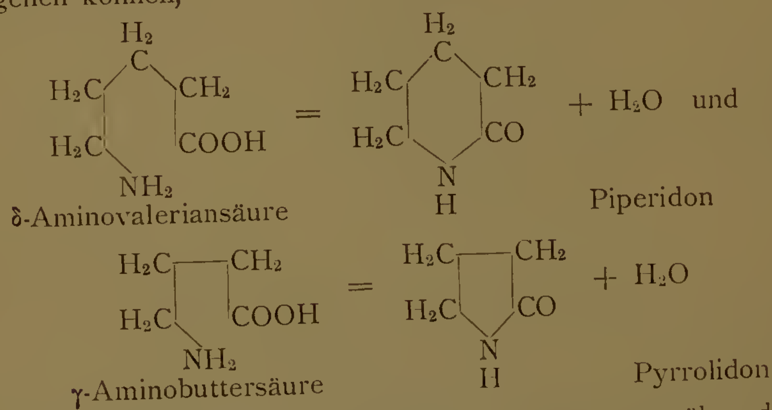
Zustandekommen der Nervenendwirkung auf die bestimmte stereochemische Konfiguration der Verbindung an.

In schwächerer Weise zeigen ähnliche Nervenendwirkungen, wenn auch nicht so typisch, die Basen, welche eine Imidogruppe enthalten (Piperidin, Coniin, Methylanilin), so dass auch dieser Konfiguration eine solche lähmende Eigenschaft zukommt.

Zum Zustandekommen der Nervenendwirkung ist also nur die quaternäre Bindung des Stickstoffes nothwendig. Denn es ist gleichgültig, ob die Ammoniumbase der Fettreihe oder der aromatischen Reihe angehört. Aber es wäre falsch, anzunehmen, dass die Nervenendwirkung nur den quaternären Basen zukommt. Auch stickstofffreie Körper, wie Kampher, Andromedotoxin gehören zu den Nervenendgiften; es ist also nicht unwahrscheinlich, dass die Nervenendwirkung unter dem Einflusse verschiedener Atomgruppirungen entstehen, unter denen die quaternäre Bindung des N die am besten gekannte ist. Auch die Lupetidine mit der NH-Gruppe zeigen eine ähnliche Wirkung.

Von grosser Wichtigkeit für die physiologische Wirkung der Alkaloide ist ihre cyklische Struktur, wie folgendes Beispiel es klar veranschaulicht:

Die Amidovaleriansäure und Amidobuttersäure, welche leicht durch Anhydridbildung und Ringschliessung in Piperidon und Pyrrolidon übergehen können,



sind ohne eine besondere physiologische Wirkung, während die erwähnten Basen, ihre Anhydride, schon in schwachen Dosen auffallende toxische Effekte hervorrufen. Diese Thatsache zeigt die Beziehungen, welche zwischen der cyklischen Struktur, welche fast allen Alkaloiden zukommt, und ihrer Wirksamkeit im Thierkörper bestehen.

Nur wenige giftige natürliche Basen, der Cholingruppe angehörig, entbehren der cyklischen Struktur. Die meisten künstlichen und natür-

lichen Basen, welche physiologische Effekte auslösen, lassen sich vom Benzol oder Pyridin ableiten. Die reinen Benzolabkömmlinge, welche durch Einführung einer oder mehrerer Amido- oder Hydrazingruppen, basische Eigenschaften bekommen, zeichen sich durch ihre temperaturherabsetzenden Wirkungen aus, ebenso durch ihre Fähigkeit rothe Blutkörperchen zu zerstören und das Oxyhämoglobin in Methämoglobin überzuführen. Vom Diphenyl, Phenantren und Naphtalin ausgehend, lassen sich keine antipyretisch wirkenden Basen darstellen. Hingegen kommen einzelnen Basen dieser Art Wirkungen zu, für welche wir die vom Napthylamin abgeleiteten, von Bamberger dargestellten und von Filehne und Stern experimentell geprüften, als sehr lehrreiches Beispiel anführen, welches den Einfluss der Stellung, den Einfluss der Hydrirung etc. in klassischer Weise zeigt, ein Beispiel, welches in hervorragender Weise auch lehrt, wie man durch Studium der physiologischen Eigenschaften einen Analogieschluss auf die Konstitution einer zweiten Substanz zu machen berechtigt ist.

β-Naphtylamin hat keine von den Wirkungen der tetrahydrirten Base. Dosen von 0,1 g, die für Kaninchen von dem letzteren Körper bereits letal sind, zeigen bei dem ersteren gar keine Wirkung. 1,0 g β-Naphtylamin auf einmal einem Kaninchen injicirt, erzeugt Schwäche und Betäubung; die Pupillen werden etwas enger — im Gegensatze zu der starken Pupillenerweiterung durch die hydrirte Base. Das Thier erholt sich auch nach dieser Dosis wieder vollständig.

β-Tetrahydronaphtylamin macht hingegen nach subcutaner Injektion von Dosen von 0,075 g bei Kaninchen deutliche Pupillenerweiterung; die Ohrgefässe kontrahiren sich, die Temperatur steigt um $3-4\,^1/_2\,^0$, also stärker als bei Nikotin und Coffein, welche nur um $1-1{\cdot}5\,^0$ die Temperatur erhöhen.*) Bei Hunden genügen etwas kleinere Dosen. Die Erhöhung der Eigenwärme ist bedingt durch verminderte Wärmeabgabe bei gleichzeitig gesteigerter Wärmeproduktion.

Fügt man eine Aethylgruppe zu dem Körper, so erhält man Monoäthyl-β-Naphtylaminhydrür β-$C_{10}H_{11}NH(C_2H_5)$. Dieser Körper hat qualitativ dieselben Wirkungen, wie das β-Tetrahydronaphtylamin selbst, wirkt aber bedeutend intensiver. Die Dosen, welche von beiden Körpern nöthig sind, um den gleichen Effekt zu erzielen, verhalten sich etwa wie 2 : 3.

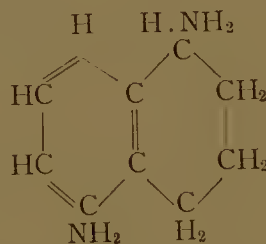
---

*) Im allgemeinen erniedrigen die Temperatur: Chloroform, Morphin, Chinin, Aconitin u. a. Es steigern die Temperatur: Strychnin, Nikotin, Pikrotoxin, Coffein, Cocain.

Dihydrodimethyl-β-Naphtylamin $[C_{10}H_9N(CH_3)_2]\beta$ ist wirkungslos.

Im α-Tetrahydronaphtylamin, bei welchem die vier H-Atome in den stickstofffreien Benzolring des α-Naphtylamins eintreten, ist hierdurch der chemische Charakter der Base wenig oder gar nicht geändert. In Uebereinstimmung damit zeigt dieser Körper auch toxikologisch keine der merkwürdigen Eigenschaften des β-Tetrahydronaphtylamin. 0·5 g machten keine Erscheinungen; 1 g beim Kaninchen ohne weitere Erscheinung Tod.

α-Tetrahydronaphtylendiamin. In jedem der beiden Benzolringe des Naphtalins ist eine Amidogruppe und zwar beide Male in α-Stellung, die vier Wasserstoffatome sind wiederum sämmtlich an ein und denselben Benzolring angefügt.



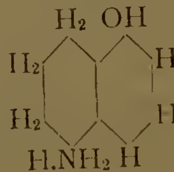
Diese Substanz zeigt keine von den Wirkungen des β-Tetrahydronaphtylamin, macht auch keine Beeinflussung des Allgemeinbefindens.

Diejenigen β-Derivate, welche an dem N-führenden Ringe hydrirt sind, zeigen mehr oder minder ausgeprägt jene Wirkungen. α-Derivate haben sie nicht. Zum Zustandekommen der physiologischen Wirkung sind β-Stellung der Amidogruppe und Hydrirung an dem N-führenden Ringe notwendig. Diejenigen β-Derivate, welche nur an dem stickstofffreien Ringe hydrirt sind, wie auch sämmtliche α-Derivate, (gleichviel an welchem Ringe sie hydrirt sind), zeigten jene Wirkungen nicht.

Hierfür folgende Beweise:

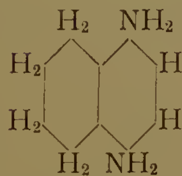
α-Hydronaphtylamine.

An dem N-führenden Ringe hydrirte Verbindungen wie Isotetrahydro-α-naphthylamin und α-Amidotetrahydro-α-naphtol



sind unwirksam.

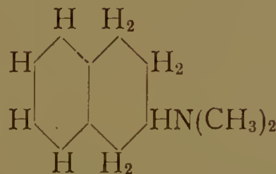
Das am N-freien Ringe hydrirte p-Tetrahydronaphtylendiamin



macht keine Erweiterung der Pupille, ist aber sehr giftig. 0,08 g tödten ein kleines Kaninchen.

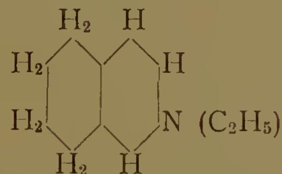
β-Hydronaphtylamine.

Das an dem N-führenden Ringe hydrirte β-Tetrahydrodimethyl-naphtylamin



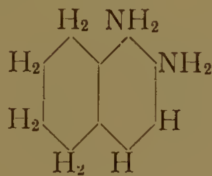
wirkt ganz analog wie β-Tetrahydronaphtylamin.

Das an dem N-freien Ringe hydrirte Monoäthyl-β-naphtylaminhydrür



erwies sich wirkungslos, während der isomere Körper, welcher an dem N-führenden Ringe hydrirt ist, sehr energisch wirkt.

Orthotetrahydronaphtylendiamin

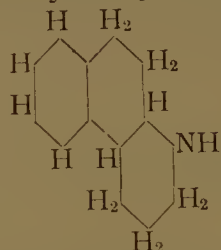


ist wirkungslos.

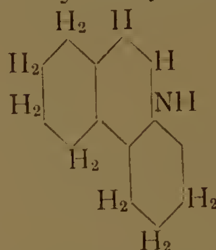
Bei Untersuchung von hydrirten Naphtochinolinen zeigten sich analoge Verhältnisse.

α-Octohydronaphtochinolin ist unwirksam; von zwei isomeren β-Octohydronaphtochinolinen zeigte sich nur dasjenige im obigen Sinne wirksam, bei welchem die Hydrirung des Naphtalins an dem N-führenden Ringe (d. h. in diesem Falle an demjenigen, welcher dem Chinolinkern gehört) erfolgt war, während der isomere Körper, welcher an dem N-freien Ringe hydrirt war, keine specifische Wirkungen zeigte.

Wirksames β-Octohydronaphtochinolin



Unwirksames β-Octohydronaphtochinolin.

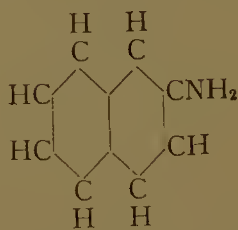


Das Vergiftungsbild, welches gewisse Hydronaphtylamine zeigen, kommt nicht ausschliesslich dieser Gruppe zu. Das Amidin des Phenacetins zeigt analoge, wenngleich schwächere Wirkung.

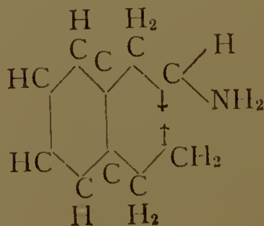
Aus diesen Untersuchungen ergeben sich Schlussfolgerungen, welche sogar zur Aufklärung der Konstitution analog wirkender Substanzen führen können.

Pseudoephedrin macht Mydriasis durch Erregung des Sympathicus, wie das β-Tetrahydronaphtylamin, aber nur geringe Temperatursteigerung. Bei letzterem nun ist die Trägerin der eigenthümlichen physiologischen Wirkung die in β-Stellung befindliche Atomgruppe $C{<}^{H}_{NH_2}$ Es lag nun nahe, daraus Schlüsse auf die Konstitution des Pseudoephedrins zu ziehen. Nach Bamberger ist die Wirkung der stets nur auf einer Seite erfolgenden Hydrirung in der Naphthalingruppe darin zu suchen, dass das Reaktionsprodukt sich wie ein Benzolderivat mit offenen aliphatischen Seitenketten verhält. β-Tetrahydronaphtylamin giebt keine Naphtalinreaktion mehr, sondern verhält sich wie ein Benzolderivat.

Aus β-Naphtylamin

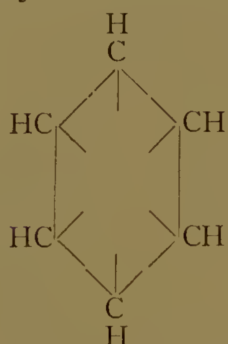


entsteht durch Addition von 4 H das β-Tetrahydronapthylamin ein Benzolkörper

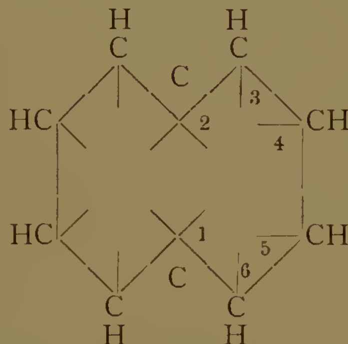


mit gleichsam zwei offenen Seitenketten, was Bamberger durch Aufstellung einer neuen Konstitutionsformel für Naphthalin erklärte, die als Uebertragung der Bayer'schen centrischen Benzolformel auf das Naphtalin erscheint.

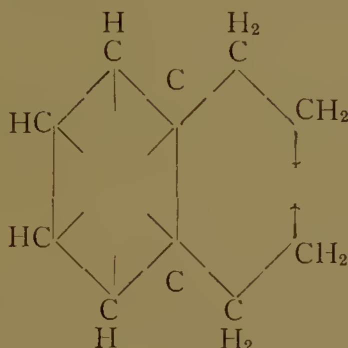
Bayer's Benzolformel



Bamberger's Naphtalinformel



In diesem centrischen Systeme befinden sich die freien Valenzen in einem eigenthümlichen Zustande „potentieller" Bindung. Addiren sich nun im Naphtalin auf der einen Seite (z. B. der rechten 4H-Atome zu, so werden die freien Valenzen 3, 4, 5 und 6 von den H-Atomen in Anspruch genommen, die freien Valenzen 1 und 2 sättigen sich gegenseitig und es resultirt

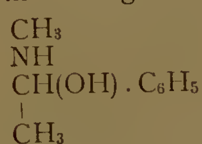


also ein Benzolkörper mit aliphatischen Seitenketten.

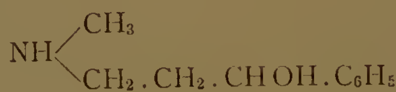
Bamberger konnte zeigen, dass das β-Tetrahydronaphtylamin die vollständigste chemische Uebereinstimmung mit einem wahren Benzolabkömmling, der ebenfalls die NH_2-Gruppe gleichsam in β-Stellung trägt, dem Phenyläthylamin: $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . NH_2$, einem Körper, der in der That eine offene Seitenkette führt, aufweist. Aber diese vollständige chemische Uebereinstimmung des β-Tetrahydronaphtylamins mit dem Phenyläthylamin macht auch, dass, wie Filehne gezeigt hat, beide Körper in ihren physiologischen Eigenschaften völlig übereinstimmen, weshalb dieser Forscher folgenden Satz aufstellte: „Trägerin der eigen-

thümlichen pupillenerweiternden Wirkung ist die in β-Stellung zu einem monocentrischeu System befindliche Gruppe $C\begin{smallmatrix}H\\NH_2\end{smallmatrix}$ gleichgiltig, ob dieselbe einem geschlossenen Ringsystem oder einer offenen Seitenkette angehört."

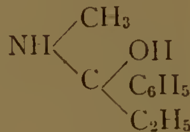
Für das Pseudoephedrin hat Ladenburg drei mögliche Konstitutionsformeln aufgestellt:



I.



II.



III.

Die I. Formel hielt Ladenburg für die wahrscheinlichere, bei welcher die Amidogruppe in β-Stellung steht. Bei II. steht sie in γ-Stellung, bei III. in α-Stellung zu einem Benzolring. Nur die I. Formel ist dem β-Tetrahydronaphtylamin und Phenyläthylamin analog konstituirt und Filehne schliesst demnach, dass sie als die richtige zu bezeichnen ist.

* * *

Die meisten künstlichen und natürlichen Alkaloide lassen sich vom Pyridin ableiten, beziehungsweise vom Chinolin oder Isochinolin, welche sich ja auch auf das Pyridin zurückfuhren lassen. Das Pyridin selbst hat nur eine sehr schwache physiologische Wirkung, wie bereits mehrfach erwähnt wurde. Es wird aber in ungemein wirksame Körper verwandelt, einerseits durch Eintritt von Wasserstoff, anderseits durch Eintritt von aliphatischen Seitenketten.

Treten an das Pyridin aliphatische Seitenketten, insbesonders Alkylreste, heran, so steigt damit die Wirksamkeit der Verbindung. Doch tritt der Charakter der Pyridinwirkung mit dem Ansteigen der Länge und der Anzahl der Alkylseitenketten in den Hintergrund und die rauscherzeugende Wirkung der Alkylkomponente kommt immer mehr zur Geltung.

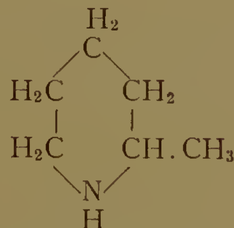
Die rauschartige Wirkung auf das Gehirn und die beschleunigende Wirkung auf den Athem und den Puls wächst bei den Pyridinbasen mit dem Anwachsen des Moleküls, mit der Alkylkomponente.

Die Wirkung ist am schwächsten beim Pyridin C_5H_5N selbst, schon stärker beim Methylpyridin C_6H_7N und noch stärker beim Lutidin C_7H_9N (Aethylpyridin), Collidin (Propylpyridin) $C_8H_{11}N$ und Parvolin $C_9H_{13}N$.

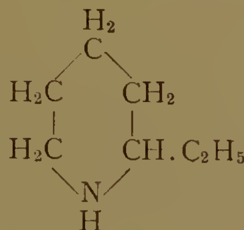
Piperidin, das hydrirte Pyridin, hat nur schwache giftige Eigenschaften, zeichnet sich aber besonders durch die intensive Blutdrucksteigerung nach Injektion von kleineren Mengen dieser Base in die Blutbahn aus, eine Blutdrucksteigerung, welche in mancherlei Hinsicht an die Wirkung des Nebennierenextraktes und auch des Nikotins erinnert. Es macht die motorischen Endplatten der Nerven im Muskel der Ermüdung leichter zugänglich, eine Wirkung wie man sie durch eine Curaredosis erhalten kann, welche zu klein ist, eine komplete Paralyse zu bewirken. Auf das Centralnervensystem übt Piperidin keine Wirkung aus, hingegen auf das Herz, auf welches grosse Dosen einen schwächenden Einfluss haben. Die typische Curarewirkung bleibt aus dem Grunde aus, weil bei Anwendung grosser Dosen zuerst das Herz still stehen bleibt.

Treten aber in das Piperidin alipatische Seitenketten, insbesonders Alkylreste ein, so wird die physiologische Wirkung ungemein gesteigert.

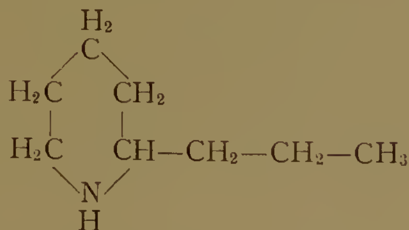
Pipekolin (α-Methylpiperidin)



macht komplete Curarewirkung ohne Herzstillstand. Dieselben Symptome erzeugt aber das Aethylpiperidin



in viel kleinerer Dosis und das Coniin



in noch kleinerer Dosis. Coniin differirt vom Piperidin nur in der sehr kräftigen Wirkung auf die motorischen Nervenendplatten und hat keine

centrale Wirkung. Die Giftigkeit dieser Substanzen verhält sich folgendermassen:

Piperidin : Pipecolin : Aethylpiperidin : Coniin
1 : 2 : 4 : 8

Während also die Methylgruppen in arithmetischer Progression ansteigen, steigt die Giftigkeit in geometrischer. Wie wir gleich sehen werden, konnte Gürber zeigen, dass dieses Gesetz für die Lupetidinreihe, welche ebenfalls vom Piperidin derivirt nur für die niederen Glieder gilt, während die höheren Ausnahmen bilden, da sie eine sekundäre Wirkung auf das Centralnervensystem haben. Die Ursache dieser Unregelmässigkeit kann aber nach Cushny's Erklärung darin liegen, dass während bei den niederen Gliedern der Serie die Wirkung des Piperidinradikals der bestimmende Faktor der Giftigkeit ist, die Zahl der Methylgruppen, wenn sie grösser wird, ebenfalls einen Ausschlag giebt, da diese als alipathische Narcotica wirken.

Zuerst zeigten Kendrick und Dewar, dass in der Pyridinreihe ein beträchtlicher Unterschied in der Stärke der Wirkungen der einzelnen Glieder vorhanden ist, aber die Art und Weise der Wirkung ist immer die gleiche. Die letale Dosis wird kleiner je höher das homologe Pyridin in der Reihe steht.

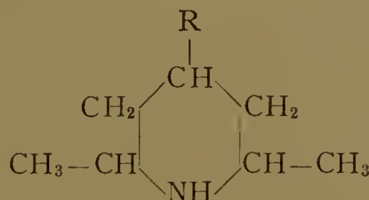
Die höheren Glieder der Pyridinreihe erinnern in ihrer physiologischen Wirkung an die niederen Glieder der Chinolinreihe, ausgenommen, dass die Pyridine mehr befähigt sind Tod durch Asphyxie hervorzurufen und dass die letale Dosis der Pyridine weniger wie die Hälfte von der der Chinoline ist.

Wenn man von den niederen zu den höheren Gliedern der Chinolinserie ansteigt, so findet man, dass die physiologische Wirkung ihren Charakter ändert, insofern als die niederen Glieder hauptsächlich auf die sensorischen Centren des Gehirnes zu wirken scheinen und auf die Reflexcentra der Corda, indem sie die Fähigkeit zu willkürlicher oder Reflexbewegung zerstören; die höheren Glieder wirken weniger auf diese Centren und hauptsächlich auf die motorischen zuerst als Irritantien, indem sie heftige Krämpfe verursachen, späterhin eine komplete Paralyse hervorrufen. Zugleich, während die Reflexerregbarkeit der Centren im Rückenmark verschwunden zu sein scheint, können diese Centren leicht durch Strychnin zur Thätigkeit gebracht werden.

Wir kommen nun auf die interessanten Untersuchungen von Gürber und die Schlüsse, welche Gaule aus ihnen zog zu sprechen.

Gürber untersuchte die Serie der Lupetidine.

Lupetidine sind Homologe des Dimethylpiperidins. Wird im Lupetidin ein Wasserstoffatom und zwar das dem Stickstoff gegenüberstehende durch Radikale ersetzt, so bilden sich die weiteren Glieder der Reihe



Es ist bekannt, dass die Alkoholradikale und auch andere Radikale ihre eigene chemische Natur selbst in höchst komplicirter Verbindung substituirt theilweise bewahren können. Diese spiegelt sich dann auch öfters in der physiologischen Wirkungsweise solcher substituirter Verbindungen wieder, ja selbst der ganze Charakter der physiologischen Wirkungsweise derselben kann durch die substituirenden Radikale bedingt sein.

Bei den Lupetidinen zeigte es sich, dass im allgemeinen die Grösse der wirksamen Dosis abnahm, wenn die Grösse des substituirten Alkylradikales zunahm. Es zeigte sich, dass die Wirkungsintensität gleichsam in geometrischer Progression zunimmt, wenn das Molekulargewicht in arithmetischer Progression steigt; dieses Gesetz spielt jedoch in dieser Reihe nur bis zum Isobutyllupetidin, denn dieses und noch mehr das Hexyllupetidin weichen erheblich davon ab. Die auffallende Thatsache, dass ein Butyl und ein Hexylradikal so ganz anders wirken sollen als ein Methyl, Aethyl oder gar Propyl, wird durch einige chemische Analogien bestätigt.

Piperidin und Propylpiperidin (Coniin) unterscheiden sich ähnlich wie die entsprechenden Lupetidine. Wir haben bei Beurteilung der Giftwirkung chemischer Körper derselben Gruppe zwei Variable in Rechnung zu ziehen: 1. Molekulargewichtsgrösse, von der die Intensität der Wirkung in einer einfachen Beziehung abhängig ist so lange der Angriffspunkt des Giftes derselbe bleibt und 2. die Natur der eintretenden variablen Radikale, welche im Stande sind den Angriffspunkt zu ändern, was ebenfalls nach einer gewissen Gesetzmässigkeit vor sich zu gehen scheint. Eine 3. variable ist von Einfluss auf den physiologischen Charakter der Verbindung, nämlich die Stellung der eintretenden Radikale.

Versuche am Frosch zeigten:

1. Alle Lupetidine sind für den Frosch heftige Gifte, indem sie in kleinsten Mengen tödtlich wirken oder doch durch tiefgehende Veränderungen der vitalen Funktionen das Leben gefährden.

2. Das allen Lupetidinen gemeinsame Hauptvergiftungssymptom ist die Lähmung der willkürlichen Bewegungen.

3. Die Wirkungsweise der verschiedenen Lupetidine scheint trotz des gleichartigen Vergiftungseffektes ebenfalls etwas verschieden zu sein.

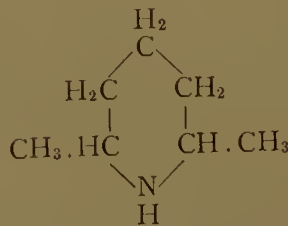
4. Diese Verschiedenheit in der Wirkungsweise ist zweifellos eine quantitative in Bezug auf Dosis und Zeit, wahrscheinlich aber auch eine qualitative in Bezug auf den Angriffspunkt.

5. Die Gesammtwirkungsweise der Lupetidine, vorzüglich aber deren qualitative Verhältnisse scheinen in gewissen festen Beziehungen zu der chemischen Konstitution derselben zu stehen.

Von besonderem Interesse ist nun die Regelmässigkeit, nach welcher die Zunahme oder Abnahme der Grösse der Dosis in der Lupetidinreihe erfolgt, zuerst eine successive Abnahme bis zu einem Minimum beim Propyllupetidin und dann für Isobutyl- und Hexyllupetidin wieder eine ebensolche Zunahme, ein Verhältniss, das aus der Zusammenstellung in der obigen Tabelle eine ganz specielle Bedeutung gewinnt. Es verhalten sich demnach die Intensitäten wie 1 : 2 : 4 : 8, d. h. sie steigen in geometrischer Progression, jedoch nur für die vier ersten Glieder der Reihe, während sie für die beiden letzten Glieder im Verhältniss von 5 : 4 wieder abfallen.

	Maximal-Dosis Gramm	Wirkungsnorm	Wirkungszeit	Wirkungsintensität	Wirkungsintensitäten bezogen auf die des Lupetidin als Einheit
Lupetidin	0.02	maxim. Lähmung	$2^1/_2$ Std.	1/0.02 = 50	1
Kopellidin	0.01	„ „	$2^1/_2$ „	1/0.01 = 100	2
Parpevolin	0.005	„ „	$2^1/_2$ „	1/0.005 = 200	4
Propyllupetid.	0.0025	„ „	2^h 10^m	1/0.0025 = 400	8
Isobutyllupet.	0.004	„ „	2 Std.	1/0.004 = 250	5
Hexyllupetidin	0.005	„ „	2 „	1/0.005 = 200	4

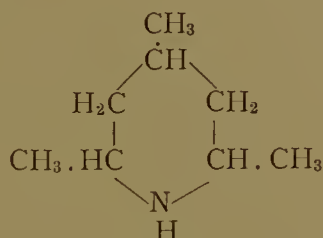
Lupetidin



wirkt analog dem Curare, erzeugt Lähmung ohne besondere Wirkung auf das Herz. Es sistirt die Athmung beim Maximum der Lähmung.

Von allen Lupetidinen am stärksten macht Lupetidin Erzeugung von Vakuolen in den Blutkörperchen und verändert den Kern nach Form und Grösse, die Centralnervensystemorgane werden schwach afficirt und die Haut lokal anästhetisch.

Kopellidin.



Ein Gift, welches hauptsächlich die intramuskulären Nervenendigungen lähmt, die Hautempfindung herabsetzt, das Centralnervensystem etwas stärker als das Lupetidin afficirt und im funktionellen Gesammtwirkungseffekt doppelt so intensiv wirkt, als das Lupetidin. Dabei sind diese funktionellen Störungen gefolgt von morphologischen Veränderungen, speciell des Blutes, jedoch so, dass in dieser letzteren Beziehung das Kopellidin dem Lupetidin an Intensität etwa um 20% nachsteht.

Parpevolin. Das Parpevolin ist ebenfalls ein Gift von gemischtem Charakter, mit einer den Gesammtwirkungseffekt hauptsächlich bestimmenden peripher motorischen einer weniger deutlichen peripher sensiblen und einer noch stärker als beim Koppellidin integrirenden centralen Komponente. Nebenbei erzeugt das Parpevolin die typischen Veränderungen der Froschblutkörperchen und auch andere Organe. In Bezug auf die Lähmung wirkt das Parpevolin doppelt so intensiv als das Koppelidin hinsichtlich der Vakuolenbildung um 30—40 Procent weniger als dasselbe.

Propyllupetidin ist ein Gift, welches vorwiegend die intramuskulären Nervenendigungen lähmt, vielleicht die Sensibilität der Haut herabsetzt und die Centralorgane des Nervensystems stark mit afficirt. Dabei scheint das Propyllupetidin leicht, aber noch in unbekannter Weise auf das Herz zu wirken und hebt wie die anderen Lupetidine durch direkte Lähmung der Athmungsmuskulatur die Athmung auf. Hand in Hand mit diesen funktionellen gehen die erwähnten morphologischen Veränderungen des Blutes. Bezüglich der ersteren wirkt das Propyllupetidin am intensivsten von allen Lupetidinen, achtfach so intensiv als das Lupetidin: in seiner Fähigkeit Vakuolen zu erzeugen, tritt es gegenüber den bis jetzt besprochenen Gliedern der Reihe bedeutend zurück.

Isobutyllupetidin ist ein Gift, welches vorzugsweise ähnlich den echten Narcoticis das Centralnervensystem und das Herz lähmt, dann aber auch wie die vorgehenden Glieder der Reihe die intramuskulären Nervenendigungen in Mitleidenschaft zieht. Die morphologischen Veränderungen, die eine Folge seiner Wirkung sind, beziehen sich ebenfalls auf das Blut und bestehen in der bekannten Vakuolenbildung, worin das Isobutyllupetidin dem Propyllupetidin beträchtlich nachsteht.

Hexyllupetidin. Das Hexyllupetidin ist ein nach Art der echten Narcotica auf die Centralorgane und direkt auf das Herz wirkendes sehr energisches Gift. Nebenbei lähmt es schwach die intramuskulären Nervenendigungen und erzeugt in geringem Maasse die für die Lupetidinwirkung typischen Vakuolen in den Froschblutkörperchen.

Für die vier ersten Lupetidine ist der Angriffspunkt und die Art der Wirkung bedingt durch den allen gemeinsamen Kern, die Intensität der Wirkung durch die Zahl der angeketteten CH_3-Gruppen. Dabei ist noch bemerkenswerth, dass in Bezug auf die letzteren die funktionellen Veränderungen sich verschieden verhalten. Die ersteren scheinen wesentlich bedingt durch den Kern und nehmen ab durch die Zahl der CH_3-Gruppen; die letzteren umgekehrt nehmen sogar in geometrischer Progression mit diesen zu.

In Bezug auf die beiden höchsten Glieder dagegen zeigt sich ein verschiedenes Verhalten, dessen Ursache nur in der Grösse des eingetretenen Alkylradikals gesucht werden kann, das somit als eine eigenartige Variable auftritt. Ob dabei das Alkylradikal für sich wirksam wird, ob die Möglichkeit des Stellenwechselns der CH_3-Gruppen in ihm selbst seine Angriffspunkte bedingt, oder ob es in eine Wechselwirkung mit dem Kern tritt, und auf diesen verändernd einwirken kann, muss dahingestellt bleiben.

Piperidin unterscheidet sich vom Lupetidin durch das Fehlen der symmetrischen Methyle; es besteht eine grosse Aehnlichkeit in der Wirkungsweise zwischen diesen beiden, aber nur eine qualitative, nicht quantitative, denn die Wirkungsintensität ist kaum die Hälfte derjenigen des Lupetidins. Die grosse Aehnlichkeit in der Wirkung beider Gifte manifestirt sich aber nicht nur in den funktionellen, sondern auch hauptsächlich in den morphologischen Veränderungen. Zwar darf unter dieser Aehnlichkeit nicht etwa die Identität beider Wirkungen verstanden werden, da das Lupetidin doch entschieden etwas centrale Wirkung hat, während das beim Piperidin jedenfalls nicht erwiesen ist, und dann wirkt das Piperidin wiederum etwas ausgesprochener auf die sensiblen Nervenenden als das Lupetidin. Beide Momente genügen aber noch

nicht, um im Lupetidin und im Piperidin so principiell verschiedene Gifte zu sehen, dass ein Intensitätsvergleich unstatthaft wäre. Es ist deshalb überaus interessant, die Beziehungen zwischen der Molekulargrösse der beiden Körper und der Intensität der beiden Gifte ebenfalls ausgesprochen zu finden und auch den Einfluss der chemischen Eigenschaften auf die physiologischen Eigenschaften konstatirt zu sehen.

Das Coniin ist nach Ladenburg α-Propylpiperidin und steht am nächsten dem Propyllupetidin. Verschiedene Autoren schreiben ihnen verschiedene Wirkungen zu, was wohl auf verschiedener Stellung der Propylgruppe beruhen kann, zweifellos vereinigt Coniin, wie die Lupetidine, periphere und centrale Wirkung in sich. Die physiologische Wirkung ist beim Coniin 7—8 mal grösser, als beim Piperidin.

Wir können diese beiden Körper sowohl als Angehörige der Lupetidinreihe als auch jeden derselben in Beziehung zu dem analogen Glied der Lupetidine betrachten.

Thun wir das erstere, so finden wir, dass das Piperidin grössere Vakuolenwirkung des Stammradikales — aber kleinere physiologische Wirkung hat —, Wirkung der Alkyle.

Wollte man das Gesetz der arithmetischen Reihe anwenden, so müsste allerdings das Lupetidin zu Piperidin sich verhalten wie 4 : 1, weil es ja 2 (CH_3—H) mehr hat. Ebenso müsste dem Coniin dann die Wirkungsintensität des Copellidins zukommen, mit dem es die gleiche Zahl CH_3-Gruppen und das gleiche Molekulargewicht hat. Aber diese CH_3-Gruppen sind in beiden Körpern in verschiedener Stellung. Vor allen Dingen sieht man sofort aus dem Vergleich der beiden Reihen, dass es einen Unterschied macht, ob die CH_3-Gruppen symmetrisch an verschiedene Kohlenstoffatome herangetreten sind oder assymetrisch an eines allein. Es ist also auch die Stellung der Seitenkette, welche als dritte Variable in Betracht kommt, von Einfluss auf die Wirkung dieser beiden Gifte. Von diesem Gesichtspunkt aus wird man auch einen Unterschied zwischen der Wirkungsweise des Coniins, bei dem das Propylradikal in α-Stellung sich befinden soll, und derjenigen des Propyllupetidins bei dem das Radikal in γ-Stellung steht, machen müssen. Doch tritt dieser Unterschied nicht mehr deutlich hervor, vielleicht ist auch die α-Stellung für das von Gürber verwendete Präparat nicht so sicher. Gaule glaubt nicht, dass man Recht daran thue, die mit steigendem Molekulargewicht der Lupetidine wachsende toxische Wirkung derselben in Parallele zu bringen mit dem Nachweise Richet's, dass die tödtliche Wirkung der Chloride des Lithium, Kalium und Rubidium nahezu im Verhältniss der Atomgewichte der drei Metalle

steigt. Bei den Lupetidinen handele es sich um Produkte der Wirkung, welche den Kern und die Seitenketten bei verschiedener Zahl und verschiedener Stellung produciren, nicht einfach um die Grösse des Gesammtmoleküls. Der Piperidinkern bedingt die Veränderungen (Vakuolenbildung) der rothen Blutkörperchen, die Seitenketten schwächen diese Wirkung eher ab, dagegen hängt die Wirkung auf das Nervensystem ganz wesentlich von diesen Seitenketten ab. Auch hier zeigt sich wieder eine Differenz zwischen ein- bis dreigliederigen und vier- und mehrgliederigen Seitenketten, die ersteren bewirken eine periphere, die letzteren eine centrale Lähmung. Das Leben in jedem dieser Organsysteme stellt einen eigenthümlichen Chemismus dar, in welchem von den in den Organismus eingeführten Molekülen gerade diejenigen Atomgruppen eingreifen, die eine gewisse Verwandtschaft zu diesem haben.

Ausser den Lupetidinen ist noch kein Körper bekannt, welcher ähnliche helle Stellen in den rothen Blutkörperchen des Frosches hervorzubringen vermag.

Sämmtliche Körper der Lupetidinreihe sind giftig und alle verursachen den Tod unter Herzlähmungserscheinungen. Es ist aber nicht dasselbe Gift, welches am raschesten Lähmungen herbeiführt und dessen kleinste Dosis den Tod bringt. Dieses deutet auf verschiedene Angriffspunkte der verschiedenen Körper. Die direkte Erregbarkeit des Muskels bleibt bei allen erhalten, die indirekte Erregbarkeit des Muskels vom Nerven aus schwindet zuerst bei dem Lupetidin, bei dem Kopellidin theilweise, bei den höheren Gliedern der Reihe ist sie noch ganz erhalten, während schon eine vollständige Lähmung aller willkürlichen Bewegungen eintritt. Bei den höheren Gliedern ist also die Lähmung eine centrale und sie wird erst bei längerer Dauer und steigender Dosis eine periphere, bei den niederen Gliedern ist sie zuerst eine periphere und wird später eine centrale. Das Lupetidin gleicht also in seinem Angriffspunkte dem Curare, das Hexyllupetidin den Narcoticis, indem es die Centralorgane lähmt: es erstreckt auch wie diese seine Wirksamkeit auf das Herz, das es rasch in Mitleidenschaft zieht. Gürber hat sich überzeugt, dass wie beim Curare das Zustandekommen der peripheren Lähmung in einem Bein verhindert wird, wenn man die zuführende Arterie unterbindet, so dass also sicherlich die Nervenendigungen im Muskel es sind welche vergiftet werden. Nur beschränkt sich beim Lupetidin die Wirkung nicht so sehr auf diese wie beim Curare, da später auch die Centralorgane gelähmt werden. Alle diese Angaben gelten für den Kaltblütler; Warmblütler verhalten sich ganz anders.

Wird der Frosch auf die Temperatur des Warmblütlers gebracht, so wird er von ganz kleinen Dosen gelähmt und getödtet.

In den rothen Blutkörperchen treten runde helle Stellen auf, an welchen der Blutfarbstoff verschwunden ist; aus den Blutkörperchen treten stark lichtbrechende Körnchen in den ersten Stadien der Vergiftung heraus.

Man kann konstatieren, dass die Zahl und Grösse der Stellen beim Lupetidin am grössten und mit wachsendem Alkoholradikal abnimmt, so dass das Hexyllupetidin nur noch ganz kleine und schwer zu entdeckende Stellen hervorbringt. Aber auch die Gruppirung ist eine verschiedene, indem einmal die Sternform, das andere Mal die Linienform vorwiegt. Die gefärbten Präparate zeigen, dass auch die Kerne der Blutkörperchen an dem Auftreten der Stellen betheiligt sind.

Dass die gemeinsame Ursache dieser Veränderungen in dem allen diesen Giften gemeinsamen Piperidinkern zu suchen sei, schien wahrscheinlich. Gürber hat auch in der That gefunden, dass zwei Körper, welche denselben Kern enthalten, nämlich das Piperidin selbst und das Coniin, dieselben Wirkungen auf die Blutkörperchen, wie die Lupetidine haben. Die farblosen Stellen sind also eine Wirkung des Piperidinkernes, sie können in ihrer Grösse, Zahl und Gruppirung modificirt werden durch die Alkylradikale, die in diesen Kern eintreten und zwar in der Art, dass sie bei dem höchsten Radikal, dem Hexyl fast verschwinden. Diese Wirkung ist aber wahrscheinlich keine direkte.

Wenn man die betreffenden Körper mit dem Blut mischt und digerirt, so erhält man die charakteristischen Veränderungen nicht, auch wird das Auftreten derselben nicht wesentlich beschleunigt, wenn man das Gift direkt in die Blutbahn statt in die Lymphsäcke oder die Bauchhöhle bringt. Immer erfolgt das Auftreten erst nachdem die Lähmungserscheinungen bereits vollständig entwickelt sind, also später als nach einer Stunde; das Maximum wird erreicht, wenn die Lähmungen wieder verschwunden sind. Es ist daher wahrscheinlich, dass unter dem Einfluss des Giftes ein in den Muskeln oder dem Nervensystem sich bildender Stoff, welcher in einer sehr nahen Beziehung zu dem Gift stehen muss, auf die Blutkörperchen einwirkt, was die Abhängigkeit der Veränderungen von der Struktur der wirkenden Körper beweist.

Diese Befunde fügen sich nach Gaule's Ansicht, obgleich merkwürdig, doch unseren seitherigen Anschauungen zwanglos ein. Dass ein gegebener chemischer Körper auf die chemischen Körper, welche die Zelle zusammensetzen, eine von seiner eigenen Struktur abhängige Wirkung ausübt, ist

im Grunde natürlich, wenn man sich deutlich vorstellt, dass die Zelle eben doch nur ein Komplex von chemischen Körpern ist. Das Wunderbare aber, das uns weit hinaus in die Zukunft blicken macht, ist, wie Gaule meint, dass die chemischen Veränderungen hier zu mikroskopisch sichtbaren werden, dass wir in der Zelle sehen können, ob in dem chemischen Körper, der auf sie gewirkt hat, die Atome in dieser oder jener Weise miteinander verbunden waren. Mit anderen Worten: Die im Bereich des wirkenden chemischen Körpers theoretisch angenommene, jedenfalls in unmessbar kleinen Dimensionen sich vollziehende räumliche Anordnung wird in dem chemischen Komplexe der Zelle zu einer wirklich sichtbaren. Ob die eine dabei ein Abbild der andern ist, sei dahingestellt. Diese Beobachtungen und Erklärungen von Gaule und Gürber stehen nun ohne jede Analogie da.

Wir wollen noch hier kurz erwähnen, dass nach den Untersuchungen von Ihmsen die vom Methyl-Aethylconiin derivirende Ammoniumhydroxydbase $C_8H_{16}(C_2H_5)(CH_3)N.OH$ selbst zu 30 g keine Wirkung ausübt, die Jodverbindung blieb zu 2—6 g wirkungslos, tödtete aber zu 10 g ein Kaninchen in vier Minuten. Es hat also als Ammoniumhydroxydbase erheblich an Giftigkeit eingebüsst.

Wir haben durch die Untersuchungen von Gürber, Gaule und Cushny an relativ einfachen Beispielen die Bedeutung der aliphatischen Alkylseitenketten kennen gelernt, welche nicht am Stickstoff sitzen. Wir haben die Verstärkung, unter Umständen die Veränderung der Wirkung des Kernes studiren können und konnten den Einfluss sehen, welche längere oder zahlreichere Seitenketten ausüben, so dass ihre Gegenwart in der Verbindung oft der letzteren die Wirkungen der aliphatischen Reste, narkotische Effecte auf das Centralnervensystem verleiht.

Die Kondensationsprodukte von Piperidin, Formaldehyd und einem Phenol, z. B. Thymotin-, Carvacryl-, p-Kresyl-Piperidid wirken im Grossen und Ganzen wie Piperidin.

Von grosser Bedeutung ist die Gegenwart von Alkylresten am Stickstoff. Im allgemeinen lässt sich die Regel aufstellen, dass am Stickstoff methylirte Alkaloide wirksamer sind, als die entsprechenden Norverbindungen.

Das Cocain macht hierbei eine Ausnahme, da das Norcocain nach Poulsson in unverändertem oder sogar verstärktem Maasse lokal anästhesirend wirkt.

Die Gegenwart offener Hydroxyle steht anscheinend in enger Beziehung zu der Gehirnwirkung. Es ist auffällig, dass gerade und nur diejenigen natürlichen Alkaloide, welche offene Hydroxylgruppen ent-

halten, Gehirnwirkungen auslösen, während meist der Verschluss derselben durch Säure- oder Alkylreste die Gehirnwirkung erschwert oder ganz aufhebt.

Als Beispiele dienen:

Morphin wirkt schlafmachend, eine Eigenschaft, welche durch Verdecken des Hydroxyls durch Alkyl- oder Acidylgruppen grössten Theils unterdrückt wird.

Chinin mit einem offenen Hydroxyl in der Loipongruppe zeigt Eigenschaften, welche an eine schwache Morphinwirkung erinnern. An Fröschen ruft das Chinin eine ähnliche Narkose hervor, wie Morphin. Auch an höheren Thieren wird die Sensibilität merklich herabgesetzt.

Pellotin $C_{13}H_{19}NO_3$ mit einem offenen Hydroxyl hat stark ausgeprägte narkotische Eigenschaften.

Eserin (Physostigmin) $C_{15}H_{21}N_3O_2$ hat ein offenes Hydroxyl, ist ungemein giftig und macht allgemeine Lähmung des Centralnervensystems.

Das Verdecken der Hydroxyle bedingt aus Gründen, die im allgemeinen Theile ausgeführt wurden, ein Auftreten von strychninartigen Eigenschaften.

Beispiele: Morphin, Codein (Methoxymorphin).

Das Thebain ist ein heftig tetanisch wirkendes Gift (strychninartige Wirkung).

Seine Konstitution zeigt, dass in diesem Körper zwei Methoxylgruppen vorhanden sind und die nahe Verwandtschaft zum Morphin, mit dem es wegen Verdecktseins der Hydroxyle nur die krampferregende, aber nicht die narkotische Wirkung gemein hat.

Eigenthümlich ist auch die Verstärkung der Wirkung beziehungsweise das Auftreten der Wirkung durch Esterbildung bei Alkaloiden, welche freie Karboxylgruppe tragen, also gleichsam auch Säuren sind.

Benzoylecgonin wird erst durch Veresterung wirksam; wenn man also die Karboxylgruppe mit einem beliebigen aliphatischen Alkohol verbindet, so entstehen die wirksamen Cocaine, wobei es für die Wirkung ziemlich gleichgiltig ist, welche Alkylreste eintreten.

Das unwirksame Arecaidin wird zum physiologisch wirksamen Arecolin, wenn man die Karboxylgruppe verestert, hierbei ist es ebenfalls gleichgiltig, was für ein aliphatischer Alkylrest eintritt. Die Gründe hierfür haben wir im allgemeinen Theile auseinandergesetzt.

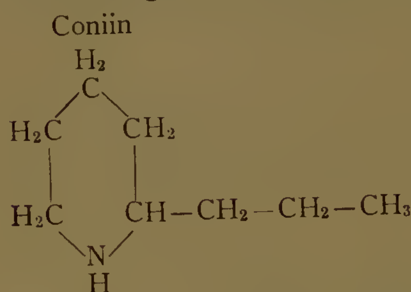
Um nun wieder auf die aromatischen Kerne der Alkaloide zurückzukommen, so ist von deren Bedeutung noch Folgendes bekannt. Es ist für die physiologische Wirkung der Alkaloide gleichgiltig, ob sie sich vom Chinolin oder Isochinolin ableiten lassen. Die Stellung des

N im Chinolinmolekül ist also ohne Relevanz für die physiologische Wirkung.

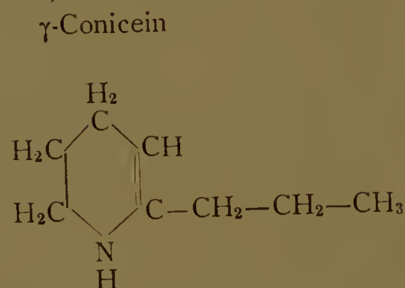
Kendrick und Dewar haben ferner auf Grund ihrer Untersuchungen gezeigt, dass, wenn man die Basen der Pyridinreihe durch Kondensation verdoppelt und so Dipyridin, Parapicolin etc. erhält, die Basen nicht nur stärker physiologisch wirksam werden, sondern die Wirkung in ihrer Art von der der einfachen Base differirt und an die Wirkung der natürlichen Alkaloide, die eine ähnliche Konstitution haben, erinnert.

Interessant ist der Einfluss der doppelten Bindung (s. allg. Theil) auf die Giftigkeit der Alkaloide. So ist nach Wolffenstein das γ-Conicein ein sehr heftiges Gift und zwar 17,5 mal,

Coniin



γ-Conicein



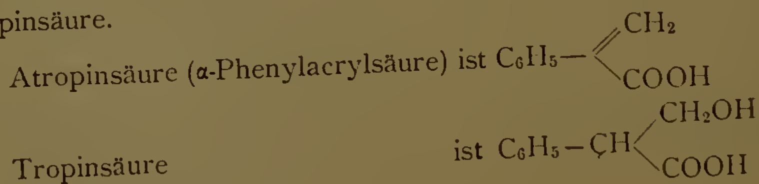
so giftig, als das an und für sich schon sehr giftige Coniin. Conicein hat eine doppelte Bindung.

Von eigenthümlicher Bedeutung für die Wirkung der Alkaloide insbesondere für die der natürlichen, ist die Gegenwart von Säureresten. Die Benzoylgruppe im Cocain ist ausschlaggebend für die anästhetische Wirkung. Ecgoninmethylester hat diese Wirkung nicht.

Die Tropine gehen erst durch Eintritt von aromatischen Säureresten in die intensiv giftigen Solanaceenalkaloide über, während die aliphatischen Säurereste nur wenig wirksame Verbindungen schaffen.

Hierbei zeigt sich auch bei Eintritt eines aromatischen Radikales manchmal ein höchst merkwürdiges Verhalten, wie folgendes Beispiel erweist.

Das Atropamin, welches in der Belladonawurzel vorkommt, ist im Gegensatz zum Atropin unwirksam, indem es keine Mydriasis (Pupillenerweiterung) erzeugt. Bei der Spaltung des Atropamins erhält man Tropin und Atropinsäure, bei der Spaltung des Atropins Tropin und Tropinsäure.



Atropinsäure (α-Phenylacrylsäure) ist $C_6H_5-C\genfrac{}{}{0pt}{}{=CH_2}{-COOH}$

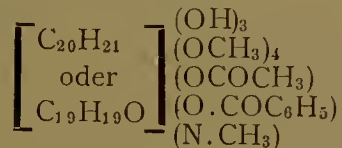
Tropinsäure ist $C_6H_5-CH\genfrac{}{}{0pt}{}{-CH_2OH}{-COOH}$

Also trotz der nahen Verwandtschaft dieser beiden Tropeine ist das physiologische Verhalten gänzlich verändert. Die Ursache wird später erklärt werden.

Aus dem Morphin entsteht durch Einführung von zwei Acetylgruppen Diacetylmorphin, welches in mancher Beziehung dem Codein analoge Wirkungen hat, aber auch Nebenwirkungen, die es selbst in kleinen Dosen nicht unbedenklich machen.

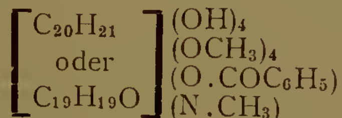
Die Einführung von zwei neuen Acetylgruppen in das Aconitinmolekül macht nach Cash und Dunstan keine Veränderung der pharmakologischen Wirkung, sondern hat nur eine allgemeine Abschwächung der charakteristischen Wirkung des Stammalkaloides zur Folge.

Wird aber aus dem Aconitin



$$\left[\begin{array}{c} C_{20}H_{21} \\ \text{oder} \\ C_{19}H_{19}O \end{array}\right] \begin{array}{l} (OH)_3 \\ (OCH_3)_4 \\ (OCOCH_3) \\ (O.COC_6H_5) \\ (N.CH_3) \end{array}$$

die in diesem enthaltene Acetylgruppe abgespalten und entsteht so Benzaconin

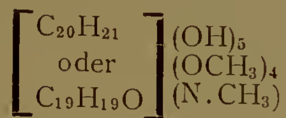


$$\left[\begin{array}{c} C_{20}H_{21} \\ \text{oder} \\ C_{19}H_{19}O \end{array}\right] \begin{array}{l} (OH)_4 \\ (OCH_3)_4 \\ (O.COC_6H_5) \\ (N.CH_3) \end{array}$$

so sind die Hauptcharakteristica der Aconitinwirkung fast ganz verschwunden. Die grosse Giftigkeit des Aconitins hört auf, die letale Dosis des Benzaconins ist so beträchtlich, dass man es nicht mehr zu den Giften zählen kann.

Auf das Herz wirkt Benzaconin als Antagonist des Aconitins, indem es den Herzschlag verlangsamt im Gegensatze zum Aconitin, welches eine grosse Beschleunigung hervorruft. Benzaconin ist aber in gewissem Grade ein Antidot bei Aconitinvergiftung, wenn auch kein so wirkungsvolles, wie Atropin. Die Entfernung der Acetylgruppe vernichtet auch die stimulirende Wirkung des Aconitins auf die Respirationscentren und den Lungenvagus.

Wird aus dem Benzaconin die Benzoylgruppe abgespalten, so verschwindet jede giftige Wirkung auf das Herz, da das so entstandene Aconin



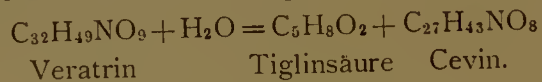
$$\left[\begin{array}{c} C_{20}H_{21} \\ \text{oder} \\ C_{19}H_{19}O \end{array}\right] \begin{array}{l} (OH)_5 \\ (OCH_3)_4 \\ (N.CH_3) \end{array}$$

als Cardiotonicum anzusehen ist. Das Aconin ist also ein Antagonist des Aconitins. Dem Aconin kommt eine curareähnliche Wirkung zu, welche das Stammalkaloid nicht hat.

Aconin ist ebenfalls kein Gift mehr.

Die grosse Giftigkeit des Aconitins hängt ab von dem Vorhandensein des Acetylradikals, während die Wirkung des Benzaconins in geringerem Grade von der Existenz des Benzoylradikals abhängt. Merkwürdig ist die Wirkungslosigkeit des Aconins.

Das Veratrin (Cevadin) macht starkes Erbrechen und in stärkeren Dosen ist es ein tetanisches Gift und zugleich paralysirend wirkend. Zugleich wirkt es lokal reizend. Beim Behandeln mit Aetzkali erhält man daraus die Base Cevin und Tiglinsäure



$$C_{32}H_{49}NO_9 + H_2O = C_5H_8O_2 + C_{27}H_{43}NO_8$$

Veratrin Tiglinsäure Cevin.

Das Cevin erzeugt dieselben Vergiftungssymptome, doch ist die toxische Dosis 5 mal so gross. Also auch hier eine intensive Verstärkung der Wirkung durch Eintritt einer Säuregruppe in eine Base.

Die eintretenden Säureradikale sind nicht als solche wirksam, nicht sie machen die eigenthümliche neue Wirkung der Verbindung, aber ihre Funktion besteht darin, dass sie entweder bestimmte in der Base vorhandene Angriffs- und Verankerungspunkte verdecken, so die Substanz gegen bestimmte Einflüsse resistenter machen und zu einer specifischen Wirkung befähigen, anderseits macht oft der Eintritt des Säureradikals, dass in diesem erst der Verankerungspunkt für eine specifische Funktion der ganzen Verbindung gegeben wird. Zu bemerken ist, dass bei allen Alkaloiden das die Wirkung verstärkende Säureradikal H y d r o x y l wasserstoff ersetzt.

So wirkt Tropin fast gar nicht, der Eintritt von aliphatischen Säureradikalen erhöht die Wirkung nicht, der Eintritt von resistenten aromatischen löst die giftige Wirkung der Base aus und erst das Vorhandensein eines alkoholischen Hydroxyls im aromatischen Säureradikal bringt die mydriatische Eigenschaft der Verbindung zum Vorschein. In diesem Falle genügt nicht das Vorhandensein eines Hydroxyls in der Verbindung und auch nicht das Vorhandensein des Hydroxyls in einem aromatischen Säureradikal, sondern es muss ein alkoholisches Hydroxyl in einem aromatischen Säureradikal, welches in die Tropeinbildung eingegangen ist, vorhanden sein. Die Gegenwart eines Phenolhydroxyls vermag diese Eigenschaft nicht zur Auslösung zu bringen.

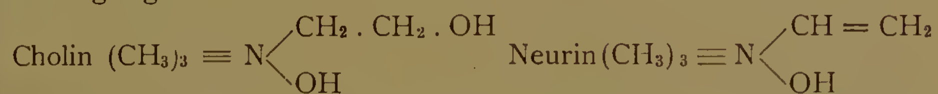
Die optischen Eigenschaften der Alkaloide scheinen ohne grössere Bedeutung für die Wirkung zu sein.

Das Hyoscyamin ist linksdrehend, das isomere Atropin racemisch, aber ihre physiologische Wirkung ist gleich.

Beim Cocain scheint das Rechtscocain und Linkscocain ganz dieselben physiologischen Eigenschaften zu haben, nur tritt die physiologische Wirkung beim Rechtscocain rascher ein, als beim Linkscocain.

Die aliphatischen Basen wurden schon mehrfach erwähnt. Das krampferzeugende Ammoniak wird in unwirksame Basen durch Ersatz der Wasserstoffe durch Alkylradikale verwandelt. Die aliphatischen Ammoniumbasen hingegen haben ebenso eine curareartige Wirkung, wie die den natürlichen aromatischen Alkaloiden durch Addition von Jodmethyl entstammenden.

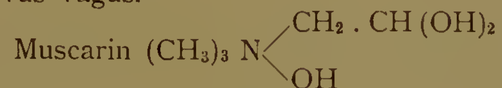
Cholin, Trimethyläthylammoniumoxyhydrat ist nicht ganz ungiftig, man braucht nur relativ grosse Dosen, um die giftigen Wirkungen zu erzielen. Die dem Cholin entstammende Vinylbase Neurin ist zwanzigmal so giftig als Cholin.



Cholin $(CH_3)_3 \equiv N\begin{smallmatrix} \diagup CH_2 . CH_2 . OH \\ \diagdown OH \end{smallmatrix}$ Neurin $(CH_3)_3 \equiv N\begin{smallmatrix} \diagup CH = CH_2 \\ \diagdown OH \end{smallmatrix}$

was auf die doppelte Bindung in der Vinylgruppe zurückzuführen ist.

Diesen Verbindungen steht das sehr heftige Gift Muscarin sehr nahe. Dieses verursacht an denselben peripheren Organtheilen, welche das Atropin lähmt, eine hochgradige von keiner Lähmung unterbrochene Erregung. Es entsteht daher Herzstillstand in der Diastole durch Reizung des Nervus vagus.



Muscarin $(CH_3)_3 N\begin{smallmatrix} \diagup CH_2 . CH(OH)_2 \\ \diagdown OH \end{smallmatrix}$

Doch scheint die enorme Giftigkeit des natürlichen Muscarins ihre Ursache in bestimmten stereochemischen Beziehungen zu haben. Oxydirt man nämlich das Cholin mit starker Salpetersäure so erhält man einen dem Muscarin isomeren Körper, das Isomuscarin. Dieses ist aber vom Fliegenpilzmuscarin physiologisch different. Chemisch ähnliche Körper haben Berlinerblau und Emil Fischer dargestellt, welche sich aber physiologisch vom Muscarin ebenfalls unterscheiden.

Berlinerblau machte aus Monochloracetal und Trimethylamin den neutralen Aethyläther des Muscarins. Nach dem Verseifen erhielt man die freie Base. Nach Luchsinger ist die Wirkung des Aethers sowie der Aldehydbase fast vollständig mit der Wirkung des natürlichen Muscarins übereinstimmend, nur wirkt der Aether bedeutend schwächer.

Emil Fischer hat durch Methylirung des Acetalamins Acetaltrimethylammoniumchlorid und ein Spaltungsprodukt desselben



$(CH_3)_3 NCl . CH_2 . COH$

erhalten.

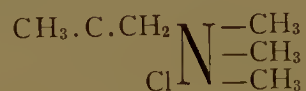
Es ist dies dieselbe Base wie sie von Berlinerblau dargestellt wurde.

Böhm hat gefunden, dass das synthetische Muscarin schon in ausserordentlich geringen Mengen beim Frosch die intramuskulären Nervenendigungen lähmt, was natürliches nicht macht.

Synthetisches Muscarin bewirkt maximale Myose, natürliches ist ohne Einfluss auf die Pupille.

Anhydromuscarin, Berlinerblau's Base, hat keinen Einfluss auf Froschherz, ist ohne Wirkung auf die Pupille, ohne Wirkung auf die herzhemmenden Vagusapparate des Säugethierherzens. Wie alle Ammoniumbasen macht es starke Speichel- und Schweissabsonderung. Der Tod erfolgt durch Lähmung der Respiration.

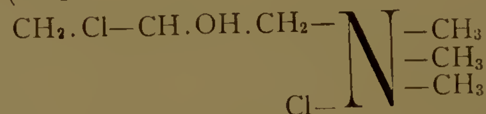
In diese Gruppe von Körpern gehören auch die von Niemilowicz dargestellten synthetischen Ptomaine. Sie entbehren aber der Hydroxylgruppe. Die meisten Leichenalkaloide sind Trimethylammoniumderivate, da sie sich vom Cholin ableiten und wohl auch aus diesem entstehen. Durch Einwirkung von Trimethylamin auf Monochloraceton erhält man Koprinchlorid.

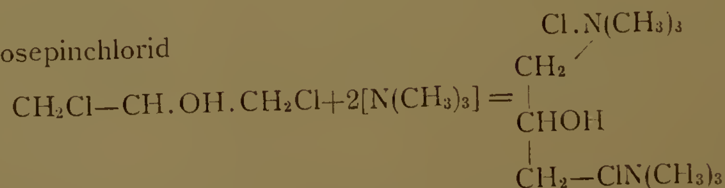


Nach Sigmund Exner wirkt dieses curareähnlich, differirt aber von Curare, da die Erregbarkeit der Muskelsubtsanz, wenn auch wenig, herabgesetzt ist und die vergifteten Thiere in ihren Muskeln einen gewissen Tonus bewahren.

Durch Einwirkung von Trimethylamin auf Dichlorhydrin entstehen Sepinchlorid und Aposepinchlorid, welche bei weitem weniger wirksam sind, als Koprinchlorid.







Coppola stellte sich die Aufgabe, zu untersuchen, ob die physiologische Wirkung des Cholins, Neurins und Muscarins gebunden sei an die Gegenwart der drei besonderen Alkoholradikale oder ob sie

vielmehr von der allen gemeinsamen Trimethylgruppe abhänge. Um dies zu unterscheiden, stellt er drei neue Ammoniumbasen dar, welche an Stelle der drei Methylgruppen Pyridin enthalten, nämlich Pyridincholin, Pyridinneurin und Pyridinmuscarin. Ihrem physiologischen Charakter nach gehören die Basen zu denjenigen Alkaloiden, welche die typische Wirkung des Curare besitzen. Was ihre Giftigkeit anbelangt, so nimmt dieselbe vom Oxäthylen zu dem Vinyl und von diesem zum Dioxyäthylen-Derivat merklich zu. Wenngleich man die Giftigkeit des Pyridins nicht direkt mit dem Pyridincholin vergleichen kann, da ihre Wirkungen verschiedener Natur sind, so kann man doch die Giftigkeit des letzteren als ungefähr viermal so stark annehmen, als die des Pyridins. Während das Pyridin auf die cerebrospinalen Centren wirkt, wirken seine Derivate auf die Endigungen der motorischen Nerven. Die curareartige Wirkung einer Base ist nicht an die Gegenwart der Methylgruppe oder irgend eines anderen Radikals gebunden, sondern sie ist eine Funktion der quaternären Basen überhaupt. Auch das Pyridin schliesst sich diesem allgemeinen Gesetze an, in eine Ammoniumbase verwandelt, zeigt es deutlich die Wirkung des Curare. Die Energie der Wirkung der drei neuen Basen ist vollkommen analog den entsprechenden Trymethylaminbasen und wie das Pyridin wirksamer ist, als das Trimethylamin, so sind auch die Pyridinderivate giftiger als die entsprechenden Trimethylate. Endlich muss man der OH-Gruppe, wie es auch bei den Phenolen ist, die Fähigkeit zuertheilen, die Giftigkeit dieser Verbindungen zu erhöhen. Der Umstand, dass das Vinylradikal eine stärkere Wirkung auf den thierischen Organismus zeigt, hängt mit der doppelten Bindung zusammen. Was endlich den Umstand anbelangt, dass Cholin, Neurin und Muscarin sich in ihrem physiologischen Verhalten von den anderen quaternären Basen entfernen, so hängt dies nach Coppola von sekundären Eigenschaften ab, welche der Curarewirkung entgegengesetzt sind und so dieselbe verdecken.

Die auffällige Differenz in den Wirkungen der reinen Ammoniumbasen und den Körpern der Cholin-Neurin-Muscaringruppe wird man wohl am besten auf das Eintreten des Hydroxyls oder der Hydroxyle in die Ammoniumbasen beziehen, welche es zu Wege bringen, dass keine reine Nervenendwirkung mehr auftritt, sondern Reizung der peripheren Enden der Nerven in den Sekretionsorganen und unwillkürlichen Muskeln; dass aber ihre giftige Wirkung nicht auf der Hydroxylgruppe beruht, wird durch die Thatsache erwiesen, dass Isoamyltrimethylammoniumchlorid und Valeryltrimethylammoniumchlorid,

welche ähnlich in der Konstitution sind, aber kein Hydroxyl besitzen, physiologisch sehr ähnliche Effekte auslösen.

Zu der Reihe von Ladenburg's Alkaminen gehört eine Base, welche synthetisch durch Einwirkung von Propylenchlorhydrin auf Diisoamylamin dargestellt wurde, das Oxypropylendiisoamylamin. Diese Base ist hydroxylhaltig, wirkt stark toxisch (0.2 g pro kg wirken in einer Stunde tödtlich). Sie verursacht heftige psychische Erregung, wüthendes Herumlaufen und Bellen der Hunde, keuchende Athmung und epileptiforme Konvulsionen, überhaupt Symptome der menschlichen Epilepsie. Hier scheint also die Hydroxylgruppe wieder die Substanz in intime Beziehungen zur Gehirnrinde zu bringen. Auch das hydroxylhaltige Atropin erzeugt jene eigenthümlichen Exaltationszustände der Psyche.

Von einigem Interesse ist eine aliphatische Base, das von Wallach dargestellte Chloroxaläthylin $C_6H_9ClN_2$, und das Oxaläthylin $\begin{matrix} CN.C_2H_5 \\ CN.C_2H_5 \end{matrix}$

Die beiden Basen, die chlorhaltige und chlorfreie schliessen sich der Atropingruppe an in Bezug auf die Wirkung auf den kardialen Hemmungsapparat.

Das Oxaläthylin wirkt auf das Gehirn wie Atropin, das Chloroxaläthylin ähnlich, wie Chloralhydrat und Morphin. Oxaläthylin erweitert die Pupille, die gechlorte Verbindung aber nicht. Die Anwesenheit des Chlors in dieser organischen Verbindung nimmt ihr, dem Gehirn gegenüber den Charakter der erregenden Wirkung und gibt ihr den der narkotisirenden.

Beide Basen rufen nach Injektion wohl erhöhte Reflexerregbarkeit hervor, aber die Cl-haltige wirkt dann stark narkotisch, so dass das Chlor von Bedeutung ist für das Nichtzustandekommen der Erregungszustände.

Die Synthesen in der Alkaloidreihe sind wohl noch spärlich zu nennen, umsomehr, als es eigentlich wenige der zahlreichen natürlich vorkommenden sind, welche von therapeutischer Bedeutung sind und gerade diese bis nun auf künstlichem Wege nicht dargestellt wurden. Wir wollen im folgenden einerseits die Synthesen der Alkaloide, welche sich an das Studium ihrer Konstitutionen schliessen, andererseits die synthetischen Versuche, Ersatzmittel dieser Alkaloide darzustellen, einer Betrachtung unterziehen.

Cocain und die Lokalanästhetica.

Dieses werthvolle und neben Morphin und Chinin wohl am meisten in der Medicin angewendete Alkaloid war zuerst nur als mächtiges Excitans bekannt. Man wusste, dass die Indianer beim Lastentragen in den Bergen Südamerikas fortwährend Cocablätter kauten, um so die grössten Strapazen und Arbeitsleistungen zu bewältigen, ohne ein Ermüdungsgefühl zu empfinden. Aber erst durch die bahnbrechende Entdeckung Kollers wurde das eigentliche Gebiet für die grosse Anwendung des Cocains in der Medicin eröffnet, die Lokalanästhesie. Das Cocain bringt in kürzester Zeit mit wenig Nebenerscheinungen und ohne auf Schleimhäuten Brennen zu erzeugen, eine völlige und anhaltende lokale Anästhesie hervor.

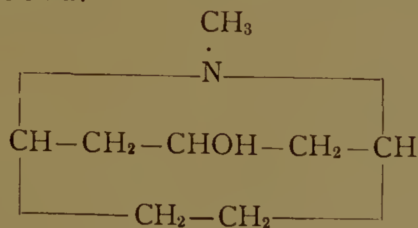
Die Chemie des Cocains ward alsbald von vielen Seiten zum Gegenstande eifrigen Studiums gemacht, aber erst in jüngster Zeit ist es gelungen, die Konstitution des Alkaloidantheils des Cocains, des Ecgonin aufzuklären.

Wenn man Cocain mit Alkalien behandelt, so erhält man als Spaltungsprodukte Ecgonin, Methylalkohol und Benzoesäure. Die Chemie des Ecgonins hat die nahen Beziehungen dieses Körpers mit dem Tropin, dem Spaltungsprodukte der Tropaalkaloide, welche sowohl in physiologischer als auch in chemischer Richtung bestehen, aufgeklärt.

Nach den Untersuchungen Willstätters erweist sich das Tropin als ein Körper, welcher einen N-Methylpyrrolidinkern kombinirt mit einem N-Methylpiperidinkern enthält, die äussere Peripherie dieses Körpers besteht aus einem Ring von sieben Kohlenstoffatomen.

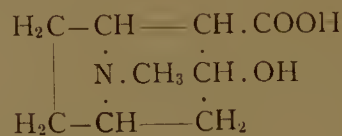
Der letztere Nachweis wurde durch die Ueberführung des Tropins und des Ecgonins in das Suberon $C_7H_{12}O$ einen stickstofffreien Siebenerring erbracht.

Es kommt nach den Untersuchungen Willstätters dem Tropin folgende Konfiguration zu:

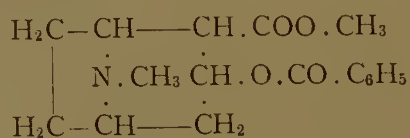


Für das Ecgonin wurde durch die eingehenden Untersuchungen desselben Autors die folgende Konfiguration festgestellt, aus der sich

alle chemischen Beziehungen und Eigenschaften dieses Körpers leicht erklären lassen.



In das Ecgonin tritt nun ein Benzoylrest in die Hydroxylgruppe ein und die Karboxylgruppe wird durch Methylalkohol verestert, es resultirt dann das Cocain.



Zahlreiche experimentelle Studien über das Cocain und seine Spaltungsprodukte haben uns werthvolle Kenntnisse dieses an und für sich interessanten Körpers gebracht und die Möglichkeit geschaffen auf Grund der gewonnenen Erkenntnisse neue Körper mit Wirkungen, die dem Cocain analog sind, synthetisch darzustellen.

Von grösstem Interesse ist jedenfalls und in erster Linie, welche Rolle bei der physiologischen Wirkung den einzelnen Gruppen, dem Ecgonin, dem Benzoylrest und der Methylgruppe in der Esterbindung zukommen.

Diese Frage ist aber nicht so einfach, weil sich die Wirkungen des Cocains auf mehrere anscheinend differente Gebiete erstrecken.

Die therapeutisch wichtigste Eigenschaft des Cocains ist wohl das Hervorrufen einer lokalen Anästhesie, die durch eine eigenartige lähmende Wirkung auf die Endigungen der sensiblen Nerven bedingt ist. Ausserdem kommt dem Cocain nach seiner Resorption eine Wirkung auf das Centralnervensystem zu, welche in Erregungszuständen und Lähmungszuständen der verschiedenen Funktionsgebiete des Mittelhirns und der Medulla oblongata besteht. Eine Abstumpfung der Empfindlichkeit der peripheren Nerven lässt sich bei innerer Applikationsweise nicht nachweisen.

Der Tod bei Cocainvergiftung erfolgt durch Collaps und durch direkte Respirationslähmung.

Ausser dem schon erwähnten β-Tetrahydronaphtylamin ist Cocain unter allen jetzt bekannten Körpern derjenige, welcher am raschesten und in grösstem Masse die Körpertemperatur erhöht. Es ist zugleich das stärkste Excitans und steht in vollem Antagonismus zum Chloral, wie Mosso gezeigt hat.

Auf Schleimhäuten erzeugt Cocain ausser völliger Anästhesie Blutleere und Blässe, zugleich nimmt die Sekretion ab, was man alles durch die eintretende Gefässkontraktion erklärt.

Bei Einträufelung von Cocain in das Auge tritt ganz konstant eine Pupillenerweiterung (Mydriasis) ein, die lange andauert, aber nicht so stark ist, wie nach Atropineinträufelung.

Bei Kaninchen macht Cocain vakuoläre Leberdegenerationen.

Diese physiologischen Eigenschaften verändern sich sehr erheblich, wenn das Cocainmolekül chemisch verändert wird.

Wird aus dem Cocain entweder die Benzoylgruppe oder die Methylgruppe, welche in Esterbindung vorhanden ist, abgespalten, so resultiren Benzoylecgonin, resp. Ecgoninmethylester. Diese beiden Körper sind um das zwanzigfache weniger toxisch und erst in unvergleichlich grösserer Dosis letal wirkend. Die Unwirksamkeit des Benzoylecgonins haben wir an einer früheren Stelle mit dem Vorhandensein einer freien Carboxylgruppe erklärt, wofür wir ein werthvolles Analogon im Verhalten der Arecaalkaloide haben.

Dass die Abspaltung von aliphatischen oder aromatischen Säureradikalen die Wirkung bedeutend abschwächt, wenn diese Säureradikale Hydroxylwasserstoff in Basen ersetzen, sehen wir bei Aconitin, bei den Tropaalkaloiden und auch beim Cocain, das Freiwerden der veresterten Hydroxylgruppe bedingt hier das Aufhören der Wirksamkeit und zeigt deutlich die Bedeutung des eintretenden Säureradikals, da die verschiedenen Säureradikale bei ihrem Eintritt in die Hydroxylgruppen der Alkaloide Körper mit verschieden starken Wirkungen bilden.

Werden aus dem Cocain diese beiden Seitengruppen abgespalten und resultirt so das Ecgonin, so verschwinden die meisten Wirkungen des Cocains, nur die vakuoläre Leberdegeneration und die atrophischen Zustände dieses Organs werden durch das Ecgonin, wie durch das Cocain selbst hervorgebracht.

Es ist gleichgiltig durch welches Alkylradikal die Carboxylgruppe besetzt wird, ist sie verestert so hat das homologe Cocain die typischen Eigenschaften des eigentlichen, des Methylcocains. Es wurden Cocaethylin, Cocapropylin, -isopropylin, Cocaisobutylin dargestellt, alle diese Körper hatten die typische anästhesirende Wirkung des Cocains, ohne aber vor demselben Vorzüge zu bieten, weshalb sie keine praktische Anwendung fanden. Zu bemerken ist, dass die Variationen des Cocains dieser Art sich bis nun nur auf die aliphatischen Alkohole beziehen, aromatische Verbindungen wurden noch nicht dargestellt.

Von weitaus grösserer Bedeutung für die Wirkung ist der Ersatz der Benzoylgruppe im Cocain durch andere Säureradikale.

Ersetzt man die Benzoylgruppe durch aromatische Säureradikale und durch aliphatische, so findet man die sehr merkwürdige Thatsache, dass die anästhesirende Eigenschaft des Cocains ganz verschwindet oder wenigstens stark leidet.

Liebreich fand, dass Isatropylcocain gar nicht anästhetisch wirkt, hingegen ein starkes Herzgift ist.

Ehrlich untersuchte Isatropylcocain, Phenylacetylecgoninjodhydrat, Valerylcocainjodhydrat, Phtalyldiecgoninbromhydrat. Der erste Körper wirkt am stärksten, der letzte am schwächsten giftig. Nur das Phenylessigsäurederivat wirkt anästhetisch, aber auch diese Wirkung ist eine erheblich geringere, als beim Cocain. Alle diese Körper gaben aber die charakteristischen Lebensveränderungen.

Nach der älteren Anschauung Einhorn's wurde das Ecgoninmolekül in der Weise erklärt, dass es aus einem methylirten und hydrirten Pyridinring bestehe, der als Seitenkette eine Oxypropionsäure trage. Durch Oxydation des Ecgonins mit Kaliumpermanganat erhielt nun Einhorn Homecgonin, welches er als Derivat des Pyridinringes mit einer Oxyessigsäureseitenkette ansah.

Nach unserer jetzigen Auffassung handelt es sich wohl um einen Abbau des 7-Ringes zu einem 6-Ringe durch Austritt einer CH_2-Gruppe.

Wird nun in diesem Homecgonin die Hydroxylgruppe durch ein Benzoylradikal, die Karboxylgruppe durch Methyl-, Aethyl- und Propylradikale verestert, so entsteht eine Reihe von Homologen des Cocains, von denen der mit dem Cocain metamere Aethylester von Einhorn Isococain genannt wurde. Der Körper war höchst anästhetisch wirksam, stärker als Cocain selbst, aber weitaus giftiger.

Poulssen hat den Methylester dieser Verbindung Homomethincocain, den Aethylester Homoäthincocain und den Propylester Homopropincocain genannt.

Diese Körper zeigten folgendes physiologisches Verhalten bei der Prüfung, die Poulssen vornahm. Die lokale Anästhesie und die allgemeinen Wirkungen, die dem Cocain zukommen, bleiben im wesentlichen unverändert, wenn auch im Ecgoninmolekül eine solche Veränderung durch Oxydation vorgenommen wird. Von praktischer Bedeutung sind aber diese Körper nicht, weil sie viel stärker als das Cocain bei ihrer Verwendung für die lokale Anästhesie die Applikationsstelle reizen.

Das Benzoylhomecgonin macht wie das Benzoylecgonin selbst keine dem Cocain analoge physiologische Effekte.

Filehne hat auf die schwach lokal-anästhesirende Wirkung des Atropins hingewiesen, welches als Ester der Tropasäure mit Tropin aufzufassen ist; während das Homatropin, welches die in der Mitte zwischen Tropasäure $C_6H_5.CH<{CH_2OH \atop COOH}$ und Benzoesäure stehende Mandelsäure $C_6H_5.CH<{OH \atop COOH}$ enthält, schon eine stärkere Wirkung besitzt, zeigt nach Filehne das Benzoyltropin eine exquisit lokal-anästhesirende Wirkung. In weiteren Versuchen mit Benzoylderivaten anderer Alkaloide des Morphins, Hydrocotarnins, Chinins, Cinchonins u. s. w. zeigte es sich, dass fast alle diese Derivate mehr oder weniger starke lokal-anästhesirende Wirkung haben. Dieses war der Grund für die Filehne'sche Annahme, dass die Verkuppelung mit der Benzoesäure beim Cocain das wesentliche und wirksame für die anästhesierende Wirkung sei, umsomehr als das Ecgonin nicht anästhetisch wirkt.

Es bleibt noch zu erwähnen, dass nach Einhorn und Klein der Orthophtalyldiecgonin-Dimethylester ähnliche Wirkung zeigt, wie das Cocain.

Nach den Untersuchungen von Stockmann hat aber Benzoylecgonin auch keine anästhesirende Wirkung und diese fehlt auch, wie Poulssen gezeigt hat, dem Benzoylhomecgonin, so dass nach Poulssen die Aetherificirung der Karboxylgruppe des Ecgonins eine grosse Rolle bei dem Zustandekommen der lokal anästhesirenden Wirkung zukommt. Beim Entfernen des ätherificirenden Alkoholradikals aus dem Cocain oder Homococainmolekül verschwand auch die lokal anästhesirende Wirkung, die allgemeinen Vergiftungserscheinungen änderten sich und die Giftigkeit, besonders bei Säugethieren, wurde bedeutend abgeschwächt.

Aber wir werden sehen, dass die änästhetische Wirkung keineswegs allein auf diesen beiden Gruppen oder einer von ihnen beruht, sondern als Wirkung des Gesammtmoleküls aufzufassen ist. Der Benzoylgruppe kommt anscheinend die Funktion einer verankernden Gruppe zu.

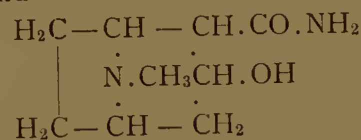
Von grossem Interesse ist das Verhalten der optischen Antipoden des Cocains. Das gewöhnliche Cocain ist ein linksdrehender Körper. Durch Erhitzen mit Alkalien gehen Ecgonin und seine Derivate in ein rechtsdrehendes Ecgonin über, von welchem aus man zu einem Rechts-

cocain kommen kann. Diese optische Inversion ist nicht ohne Einfluss auf die physiologische Wirkung.

Die Abstumpfung der Sensibilität tritt beim Rechtscocain regelmässig schneller ein und ist intensiver als beim Cocain, verschwindet aber wieder in kürzerer Zeit.

Einhorn und Konek zeigten, dass ausser den schon erwähnten Spaltungsprodukten des Cocains auch die Anhydroecgoninester und Anhydroecgonin $C_9H_{13}NO_2$, die aus dem Ecgonin $C_9H_{15}NO_3$ durch Abspaltung von einem Molekül Wasser resultiren, (hierbei geht die Kette $-CH_2-CHOH-$ in $CH=CH$ über) nicht im Stande sind, Anästhesie zu erzeugen. Hingegen erzeugt Linksbenzoylecgoninnitril Anästhesie mit Mydriasis ganz ähnlich wie Cocain, jedoch weit schwächer. Es entspricht also das Nitril dem Cocaintypus in seiner Wirkung vollständig, wenn es auch an und für sich viel schwächer wirkt.

Linksecgoninamid



ist ziemlich indifferent. Injektionen und Fütterungen werden von Säugethieren anstandslos vertragen. Anästhetische Wirkungen fehlen vollständig.

Im Cocain ist ein Methyl an das N-Atom gebunden. Durch Entfernung dieser Methylgruppe aus dem Cocain, dem Cocaäthylin und Cocapropylin entstehen die entmethylirten Cocaine oder Norcocaine, die in unverändertem oder sogar verstärktem Maasse lokal anästhesirend wirken.

Die am N des Piperidinkerns beim Cocain haftende Methylgruppe verleiht dem Cocain die Eigenschaften einer tertiären Base. Cocain kann an dieser Stelle Jodmethyl addiren und in die entsprechende Ammoniumverbindung übergehen. Cocainjodmethylat ist ausgesprochen bitter und ohne anästhetische Wirkung; seine Giftigkeit ist bedeutend herabgesetzt und sogar die Leberwirkung, welche für die verschiedensten Ecgoninderivate charakteristisch, ist verloren gegangen.

Wie man sieht, verliert das Cocain seine Wirksamkeit sowohl durch den Verlust einer Methylgruppe am Karboxyl als auch durch den Eintritt einer Methylgruppe am N. Der Verlust der Methylgruppe am N macht jedoch keine Veränderung der Wirkung.

Es spricht dies nach Ehrlich gegen die Anschauung von Filehne, nach der die Anwesenheit eines Benzoylrestes an und für sich ausreiche, um anästhetische Wirkungen hervorzurufen.

Es ist wichtig, dass der Eintritt des Jodmethyls die Eigenschaften und Wirkungen des Cocains völlig vernichtet. Besonders beachtenswerth ist, dass die so gebildete Ammoniumbase weit weniger toxisch wirkt, als die zu Grunde liegende tertiäre Base. Ein derartiges Verhalten differirt wesentlich von dem Verhalten der anderen Alkaloide, da man unter solchen Verhältnissen in vielen Fällen eine Erhöhung der Toxicität sieht. Ehrlich nimmt nun an, dass auch die tertiäre Bindungsart des Stickstoffs im Cocain für die Wirkungsweise dieses Alkaloids von ausschlaggebender Bedeutung ist und dass somit die Einflüsse, welche diese Bindung modifiziren, zugleich eine Vernichtung der specifischen Cocainwirkung nach sich ziehen. So erklärt sich am ungezwungensten, dass die Bildung der Ammoniumgruppe nicht zu einer Erhöhung, sondern zu einer Verminderung der Toxicität Anlass giebt.

Man muss nach dem Ausgeführten als wesentlich für das Zustandekommen der Cocainwirkung ansehen: 1. Das Ecgoninmolekül oder einen ihm chemisch sehr nahestehenden Körper, 2. den Eintritt eines aromatischen Restes, besonders der Benzoylgruppe in das Hydroxyl und die Aetherificirung einer etwa vorhandenen Karboxylgruppe.

Ehrlich schliesst aus dem Umstande, dass alle Ecgoninderivate die eigenthümliche Leberveränderung, die durch eine ausserordentliche Volumzunahme derselben charakterisirt wird und durch eine specifische Leberdegeneration bedingt ist, hervorrufen, aber nur einige Anästhesie hervorrufen und zwar nur diejenigen, welche in den Ecgoninäther bestimmte Säureradikale aufnehmen, dass diese eintretende Säuregruppe die anästhesiophore ist.

Die Untersuchungen von Paul Ehrlich und Alfred Einhorn ergaben, dass das o-Chlor- und m-Nitro-Links- und Rechts-Cocain nur geringe anästhetische Wirkung zeigen, wohl aber die typische Leberveränderung erzeugen, dass ferner die m-Amido-L- und R-Cocaine in physiologischer Beziehung überhaupt keine Cocaine mehr darstellen, da sie sowohl der anästhetischen Eigenschaft, als des typischen Einflusses auf die Leber ermangeln.

Die m-Oxy-L- und R-Cocaine stehen in ihrer Wirkung zwischen den Nitro- und Amidococainen, sie wirken nämlich kaum noch anästhesirend, ihre toxischen Wirkungen sind sehr schwach und sie vermögen erst in grossen Gaben die charakteristische Leberveränderung hervorzubringen. Interessant ist, dass durch die Einführung der Acetyl- oder Benzoylgruppe in das R-m-Amidococain Alkaloide entstehen, die zwar nicht anästhesirend wirken, in welchen aber die Wirkungsfähigkeit auf die Leber restituirt wird.

Die Einwirkungsprodukte von Chlorkohlensäureester auf das R- und L-Amidococain, die R- und L-Cocainurethane, wirken auffallender Weise viel stärker anästhetisch, als die Cocaine, die charakteristische Leberveränderung erzeugen sie wieder und sind auch stark giftig. Die naheliegende Vermuthung, dass die unwirksamen Amidococaine gewissermassen durch Neutralisirung oder Festlegung der basischen Amidogruppe wieder zu einem wirksamen Alkaloid werden, ist deshalb nicht zutreffend, weil das m-Benzolsulfamido-R-Cocain ebenso wenig wie der R-Cocain-Harnstoff eine Spur von anästhetischer Wirkung erzeugen.

Ehrlich hat gezeigt, dass gewisse basische Farbstoffe, wie Methylenblau, die Nervensubstanz im lebenden Zustande zu färben vermögen. Der Versuch, aus dem Cocain basische Farbstoffe zu gewinnen, welche in einer und derselben Substanz die Eigenschaften eines Farbstoffes mit denen eines Anästheticums vereinigen, scheiterten. Von solchen Verbindungen durfte man erwarten, dass sie dazu dienen könnten, die anästhesirende Wirkung genauer zu verfolgen und zu lokalisiren. Oxazin- und Thiazinfarbstoffe darzustellen, misslang. Es wurden die Chlorhydrate des R-Cocaindiazodimethylanilins und R-Cocain-azo-α-Naphtylamins dargestellt und untersucht, von welchen der erstere Körper höchstens eine Andeutung des charakteristischen Betäubungsgefühls hervorbringt, während der andere eine zwar deutliche, nicht allzu starke Anästhesie erzeugt, aber keine Leberveränderung verursacht.

Die von Poulssen untersuchten Norcocaine, welche statt der NCH_3-Gruppe eine Imidogruppe enthalten, untersuchte auch Ehrlich und fand, dass sie viel stärker anästhetisch wirken als die gewöhnlichen, aber in Bezug auf die Toxicität alle anderen Glieder der Cocainreihe übertreffen, was auf dem Vorhandensein einer freien Imidogruppe beruht.

Die Darstellung des Cocains geschieht aus den Cocablättern. Bei dem verhältnissmässig hohen Preise dieses Alkaloids wurde nach Methoden gesucht, die Ausbeute an dieser Substanz zu verbessern. Im Cocablatte finden sich nun neben dem Cocain mehrere andere Alkaloide, welche die Techniker als Nebenalkaloide bezeichnen. Von den Cocaalkaloiden hat nur das einzige krystallisirte, das Cocain, eine physiologische Wirkung. Die amorphen Nebenalkaloide entbehren ihrer. Da es sich erwies, dass man durch Spaltung dieser Nebenalkaloide zum Ecgonin gelangen kann, so war ein Weg gegeben, aus diesem Ecgonin durch Synthese wieder zu Cocain zu kommen.

Nach Carl Liebermann und Fritz Giesel geht man folgendermassen vor: Die Cocablätter werden mit Sodalösung durchfeuchtet und mit Aether die Basen aufgenommen, dem Aether wieder durch verdünnte Salzsäure entzogen, das gewonnene Produkt ist Rohcocain. Löst man dieses in Alkohol, so krystallisirt salzsaures Cocain heraus, während die amorphen Basen in Lösung bleiben. Der Rückstand der alkoholischen Mutterlauge wird mit Salzsäure zerkocht, wobei sich die Nebenalkaloide in ihre Komponenten spalten. Man filtrirt von den ausgeschiedenen organischen Säuren ab und erhält durch Abdampfen der Lösung fast reines salzsaures Ecgonin. Dieses kann nun durch Benzoesäureanhydrid oder durch Benzoylchlorid in Benzoylecgonin übergeführt werden.

Die Ueberführung des Benzoylecgonins in Cocain kann man nach bekannten Methoden durch Verestern der Karboxylgruppe mit Methylalkohol durchführen und so auf synthetischem Wege vom Ecgonin zum Cocain gelangen.

Das umgekehrte Verfahren, welches aber nicht die gleichen befriedigenden Resultate lieferte, haben Einhorn und Klein vorgeschlagen. Salzsaures Ecgonin wurde mit Methylalkohol und Salzsäure erhitzt, wobei sich Ecgoninmethylester bildet. Dieser Methylester wird nun durch Behandeln mit Benzoylchlorid in Cocain übergeführt. In gleicher Weise lassen sich auch andere Säureradikale in den Ecgoninmethylester einführen.

Die Farbwerke Höchst liessen sich folgendes Verfahren schützen, welches ebenfalls die Darstellung von Cocain aus den Nebenalkaloiden in der Weise durchführt, dass man zuerst den Ecgoninalkyläther macht und diesen dann benzoylirt.

Hierbei werden die harzigen Nebenalkaloide in alkoholischer Lösung am Rückflusskühler einmal mit Säuren gekocht. Es entsteht dabei unter Abscheidung von Benzoesäure und anderen Säuren, resp. deren Estern der Ecgoninester, der durch Behandlung mit Benzoylchlorid oder Benzoesäureanhydrid in Cocain oder Cocäthylin leicht überführbar ist.

Eichengrün schlug zur Darstellung von Ecgonin aus den Nebenalkaloiden vor, die Lösung der Doppelsalze mit schweren Metallen zu erhitzen. Das Verfahren basirt auf der Beobachtung, dass sich die leicht löslichen Kupfer- und Eisenchloridoppelsalze der Nebenalkaloide bei mehrstündigem Kochen in Säureester und reines Ecgonin spalten.

Zu einer Zeit, als noch die Herstellung des Rohcocains vorzugsweise in Europa betrieben wurde, war es von Interesse eine Methode ausfindig zu machen am Produktionsorte der Cocablätter direkt ohne

Extraktionsapparate Rohcocain darzustellen. Hierfür empfahl Henriquez Auszüge der Cocablätter mit Zinkvitriol und Rhodankalium zu fällen, wo dann ein voluminöses weisses Salz fällt, welches eine Rhodanzinkdoppelverbindung des Cocains und seiner Nebenalkaloide vorstellt. Dieses Gemenge behandelt man nun mit Natriumkarbonat in der Kälte und erhält ein festes Gemisch der Alkaloide und Zinkkarbonat aus welchem mit einem Lösungsmittel dann die Alkaloide extrahirt werden.

Die Darstellung der nicht benützten Derivate des Cocains, Isococain etc. wurde bereits oben besprochen.

Dihydroanhydroecgonin, von dem Willstätter wohl wegen des Eintrittes von neuen Wasserstoffatomen verstärkte physiologische Effekte erwartete, wird dargestellt, indem man Anhydroecgonin in amylalkoholischer Lösung mit Natriummetall reducirt, wodann man zu dem Dihydroanhydroecgonin gelangt. Die Derivate dieser Substanz haben keine praktische Bedeutung erlangt.

Der genau ersichtliche und genau studirte Zusammenhang zwischen der Konstitution und der Wirkung des Cocains forderte geradezu auf analog wirkende Körper auf Grund der gewonnenen Resultate darzustellen. In erster Linie war es die nahe Verwandtschaft zwischen dem Ecgonin und dem Tropin, die zu Versuchen aufforderte, aus dem Tropin zu cocainähnlichen Körpern zu gelangen. Mehrere Umstände mussten zu solchen Versuchen ermuntern: der manchmal sehr hohe Preis des Cocains, eine bestimmte Giftigkeit desselben und die rauschartigen Wirkungen, die sich oft an den Gebrauch desselben schlossen, schliesslich ein Umstand, welcher für seine Anwendung bei Injektionen und bei Instillationen oft hinderlich war: Cocainlösungen leiden nämlich beim Sterilisiren sehr, da sie sich beim Kochen zersetzten, andererseits sind sie aber schlecht haltbar, da sie leicht schimmeln.

Ein Versuch der Art ein Cocain zu erhalten, welches man nicht zu sterilisiren braucht und dessen Lösungen doch nicht schimmeln, wurde durch Darstellung des Cocainum phenylicum gemacht. Dieser Körper hat jedoch keine grosse Verbreitung gewonnen.

Auch die Anwendung eines adstringirenden Doppelsalzes des Cocains mit Aluminiumcitrat hat gar keine Verbreitung gefunden.

Die Versuche vom naheverwandten Tropin zu cocainähnlichen Körpern zu gelangen, hat folgende Versuche gezeitigt. Wie schon besprochen kommen dem Atropin, dem Ester der Tropasäure und des Tropins, schwach anästhetische Eigenschaften zu.

Ersetzt man nun das Hydroxyl des Tropins durch Radikale aliphatischer Säuren, so erhält man Tropeine, welche nach den Untersuchungen von Gottlieb nicht bloss quantitativ vom Atropin verschieden wirken, sondern dessen periphere Wirkungen gänzlich vermissen lassen. Dieses ist der Fall bei Acetyltropin und Succinyltropin. Bei einzelnen Estern z. B. beim Laktyltropin $(C_8H_{14}N).O.CO.CH.OH.CH_3$ sowie auch bei aromatischen Estern können Pupillen und Herzwirkungen fehlen. Tropin selbst und die wenig giftigen Tropeine sind Reizmittel für das Herz, während eine solche Wirkung sich bekanntlich beim Atropin nicht nachweisen lässt.

Das Laktyltropein, welches als Herzmittel hätte in Anwendung gebracht werden sollen, wurde durch Kondensation von Milchsäure mit Tropin bei Gegenwart von HCl als Kondensationsmittel dargestellt. Es entsteht auch durch Einwirkung von Milchsäureanhydrid oder Milchsäureester auf Tropin.

Es ist merkwürdig, dass erst durch den Eintritt einer aromatischen Säuregruppe die Tropeine jene Eigenschaften periphere Wirkung (Dilatation der Pupille, Anästhesie etc.) auszulösen, erhalten.

Das erste, so künstlich dargestellte aromatische Derivat des Tropins war das Benzoyltropin. Buchheim konnte den Satz, dass erst der Eintritt von aromatischen Säureradikalen die Tropeine wirksam macht, durch die Darstellung dieser Körper erweisen.

Die pupillenerweiternde Wirkung, welche dem Atropin und dem Cocain eigen ist, kommt auch einem häufig künstlich verwendeten Tropeine zu, dem Mandelsäurederivat $(C_8H_{14}N)O.CO.CHOH.C_6H_5$, welches unter dem Namen Homatropin neben dem Atropin selbst eine gewisse Anwendung in der Augenheilkunde gefunden hat.

Das Atropamin $(C_8H_{14}N)O.CO.C(C_6H_5)=CH_2$, das Tropein des Tropins mit der Atropasäure zeigt aber keine mydriatische Wirkung trotz der nahen Verwandtschaft dieser Säure mit der Tropasäure aus dem Atropin.

Es ist daraus ersichtlich, dass es nicht genügt, wenn eine aromatische Säure in das Hydroxyl des Tropins eintritt, sondern es müssen dieser Säure noch andere Eigenschaften zukommen.

Betrachtet man nun einige Derivate des Tropins mit aromatischen Säureradikalen so wird die Ursache der mydriatischen Wirkung klar.

Der Benzoylester des Tropins $(C_8H_{14}N)-O-CO-C_6H_5$ ist zwar giftig, wirkt aber nicht mydriatisch, erzeugt jedoch deutliche Anästhesie.

Die entsprechende Salicylverbindung Salicyltropein $(C_8H_{14}N)-O-CO-C_6H_4-OH$ ist ohne mydriatische Wirkung.

Die Phenylglycolsäure (Mandelsäureverbindung)



$$(C_8H_{14}N)-O-CO-CHOH-C_6H_5$$

ist weniger giftig als Atropin, aber hat die gleiche mydriatische Wirkung.

Die Zimmtsäureverbindung $(C_8H_{14}N)-O-CO-CH=CH-C_6H_5$ ist sehr giftig, aber ohne mydriatische Wirkung.

Das Atropamin $(C_8H_{14}N)-O-CO-C(C_6H_5)=CH_2$ ohne mydriatische Wirkung.

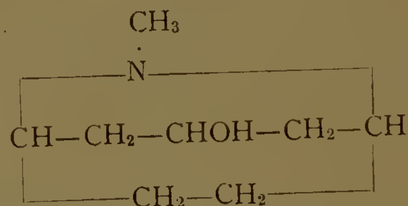
Pseudoatropin $(C_8H_{14}N)-O-CO-COH(C_6H_5)(CH_3)$ wirkt mydriatisch.

Milchsäuretropein $(C_8H_{14}N)-O-CO-CHOH-CH_3$ erregt die Herzbewegungen und die Respiration.

Es existiren also verschiedene Bedingungen, einerseits für das Giftigwerden des Tropins und anderseits für seine Eigenschaft Mydriasis hervorzurufen. Die Giftigkeit und die mydriatische Eigenschaft beruhen also nicht auf derselben Atomgruppirung, respektive es muss zu einem giftigen Tropein noch eine Gruppe treten, um ihm die mydriatische Eigenschaft zu verleihen.

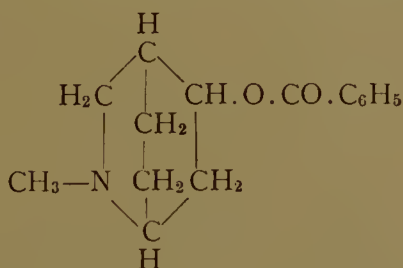
Die Tropeine, welche mydriatische Eigenschaften zeigen, haben alle, ausser dem aromatischen Säureradikal, welches die Giftigkeit der Tropeine bedingt, alle ein alkoholisches Hydroxyl in dem aromatischen Säureradikal, diejenigen, welche nur ein Phenolhydroxyl haben, sind ohne Einwirkung auf die Pupille.

Die Hoffnung, von dem dem Ecgonin nahe verwandten Tropin



zu einem cocainartigen Körper zu gelangen, wurde nicht auf dem Wege der Spekulation erfüllt, sondern durch die Entdeckung eines Alkaloides in den javanischen Cocablättern, welches man das Tropacocain genannt hat und welches stärker anästhetisch wirkt und weniger giftig ist als das Cocain. Dabei hat dieses Mittel eine grosse Beständigkeit der Einwirkung von Mikroorganismen gegenüber, so dass sich Lösungen monatelang halten können, was bekanntlich beim Cocain nicht der Fall ist.

Ein weiterer Vortheil ergiebt sich beim Tropacocain dadurch, dass es im Gegensatze zum Cocain und Atropin keine Mydriasis erzeugt. Dieser Umstand ist umso merkwürdiger, wenn man die Konstitution dieses Körpers in Betracht zieht. Tropacocain



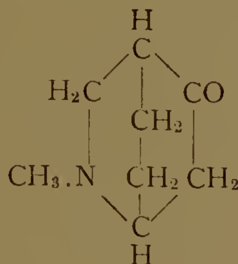
ist der Benzoylester des Pseudotropins. Das Pseudotropin ist eine dem Tropin isomere Base, für welche Willstätter eine geometrische Isomerie annimmt. Die Umlagerung von Tropin in Pseudotropin gelingt nun durch Erhitzen von Tropin mit Natriumamylat. Durch Benzoyliren des so gewonnenen Pseudotropins gelangt man auf synthetischem Wege zum Tropacocain. Auf diese Weise bedingt hier die geometrische Isomerie zweier Basen, des Benzoyltropins und des Pseudotropins, eine völlige Verschiedenheit der physiologischen Wirkung.

Benzoyltropin macht Pupillenerweiterung und nur schwache Anästhesie, Benzoylpseudotropin (Tropacocain) macht intensivere Anästhesie als das Cocain, hingegen ist es ohne Einwirkung auf die Pupille, welche Einwirkung ja typisch ist für die aromatischen Tropinverbindungen mit alkoholischem Hydroxyl im aromatischen Säureradikal.

Der Umstand, dass Hyoscin nur atropinartig, aber nicht anästhesirend wirkt, lässt sich daraus erklären, dass das durch Spaltung von Hyoscin erhaltene sogenannte Pseudotropin ganz verschieden ist von dem soeben besprochenen.

Ein dem Cocain isomerer Körper wird nach Willstätter auf folgende Weise aus dem Tropin erhalten.

Aus dem Tropinon



dem bei gemässigter Oxydation von Tropin entstehenden Keton, lässt sich auf dem Wege der Blausäureanlagerung und Verseifung des Tropinoncyanhydrins

```
              H
              C
           /  |  \      CN
      H2C     |     C  /
       |     CH2  |  \ OH
       |      |   |
     CH3N   CH2 CH2
          \   |  /
              C
              H
```

eine Substanz gewinnen, welche die Zusammensetzung des Ecgonins besitzt, aber im Gegensatz zu diesem das Karboxyl und das Hydroxyl an das nämliche Kohlenstoffatom gebunden enthält. Dieses Ecgonin wird nach Willstätter als α-Ecgonin

```
              H
              C
           /  |  \      COOH
      H2C     |     C  /
       |     CH2  |  \ OH
       |      |   |
     CH3.N  CH2 CH2
          \   |  /
              C
              H
```

bezeichnet. Wird aus diesem nach bekannten Methoden ein α-Cocain aufgebaut, so erhält man einen Körper, welcher bei ausgezeichneter Krystallisirfähigkeit in vieler Hinsicht mit dem Cocain Aehnlichkeit hat. Die anästhetische Wirkung fehlt aber diesem Cocain.

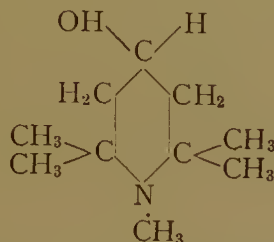
Es ist daher für das Zustandekommen der Wirkung des Cocains auch die Stellung und Bindung der Hydroxyl- und Karboxylgruppe von entscheidender Bedeutung. Die Anwesenheit der Benzoylgruppe für sich ist nicht das Moment, welchem die anästhetisirende Funktion zukommt.

Die Wirksamkeit des Cocains hängt ab von dem Vorhandensein aller drei Komponenten, des Ecgonins, der Benzoylgruppe, welche den Hydroxylwasserstoff des Ecgonins ersetzt und des Methylrestes, welcher den Karboxylwasserstoff des Ecgonins ersetzt. Die Wirksamkeit beruht auf dem eigenthümlichen Aufbaue sowie der stereochemischen Konfiguration des Ecgoninkernes, ist aber unabhängig von dessen optischem Verhalten. Die Benzoylgruppe löst die Wirkung des Ecgoninmethylesters aus, sie ist die eigentliche verankernde Gruppe für das Ecgoninmolekül; die Methylgruppe im Ecgoninmethylester ver-

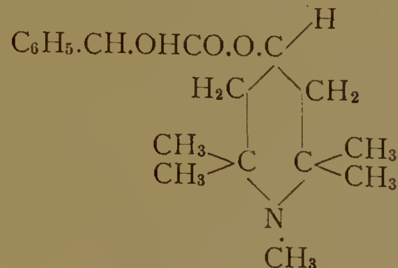
deckt nur die sauren Eigenschaften des Ecgonin, welche für die Wirksamkeit überhaupt hinderlich sind. Beweis hiefür ist auch, dass die Derivate des Tropins und Pseudotropins, welche kein Karboxyl enthalten, des Eintretens von Methyl für die Wirksamkeit nicht bedürfen. Hingegen hat die Anwesenheit des veresterten Karboxyls im Molekül eine Verstärkung der Wirkung zur Folge. Die Methylgruppe am Stickstoff steht aber in keiner Beziehung zur anästhesirenden Wirkung. Der tertiäre Charakter der Base steht in Beziehung zu ihrer physiologischen Aktivität in Bezug auf Anästhesie, da der Uebergang in eine quaternäre Base diesem Alkaloid jede Wirkung, die es früher hatte, trotz des Vorhandenseins von Benzoyl und Methyl nimmt und es in einen curareartig wirkenden Körper verwandelt. Die Auslösung mydriatischer Effekte steht ebenfalls im Zusammenhang mit dem Aufbaue der dem Alkaloide zu Grunde liegenden Base, aber die Verankerung mit dem Gewebe geschieht nur durch aromatische Säureradikale, beim Tropin vorzüglich durch solche, welche ein alkoholisches Hydroxyl enthalten. Die eintretenden Säureradikale sind nicht der wirksame Antheil, sondern die die Wirkung auslösenden, welche die chemischen Beziehungen zwischen Substanz und Gewebe herstellen, so dass die wirkende Base nach ihrer Verankerung im Gewebe zur Reaktion gelangen kann.

Eine andere Reihe cocainartig wirkender Körper wurde völlig synthetisch auf Grund von Ueberlegungen über die Konstitution des Ecgonins aufgebaut.

Aus dem Methylderivat des Triacetonalkamin

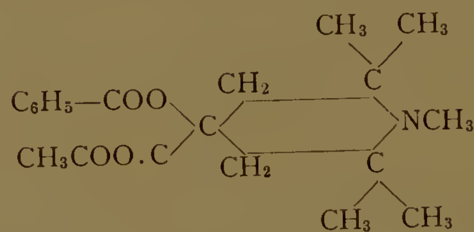


entsteht, wie Emil Fischer zeigte, durch Austausch des Hydroxylwasserstoffes gegen das Radikal der Mandelsäure ein Körper,



der wie Atropin und Homatropin ausgesprochene Mydriasis erzeugt. Diese Beobachtung gewann erheblich an Interesse, nachdem erkannt war, dass im Triacetonalkamin so auch im Tropin ein in Para-Stellung zum N hydroxylirtes Derivat des Piperidins vorliegt. Angesichts dieser Verhältnisse lag es nahe, synthetisch darzustellende γ-Oxypiperidinkarbonsäuren zu esterificiren und zu benzoyliren, denn es liess sich so erwarten, dass Verbindungen entstehen, die dem Cocain physiologisch ähnlich sind. Diese Piperidinkarbonsäuren haben alle mit dem Ecgonin die γ-Stellung des Hydroxyls zum N und das Karboxyl gemein, aber unterscheiden sich dadurch, dass die Brücke $CH_2—CH_2$ fehlt und die Stellung des Stickstoffes zum Karboxyl eine andere ist.

Durch Einwirkung von 1 Mol. Ammoniak auf 3 Mol. Aceton bildet sich Triacetonamin, welches durch Blausäure in Triacetonamincyanhydrin übergeführt wird. Beim Verseifen bildet sich Triacetonalkaminkarbonsäure, welche durch Benzoyliren und Methyliren in n-Methylbenzoyltetramethyl-γ-oxypiperidinkarbonsäuremethylester übergeführt wird. Dieser Körper

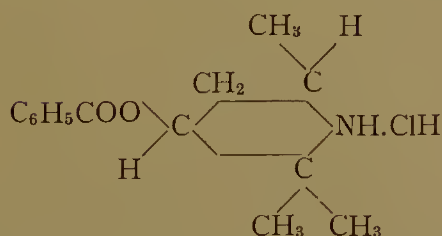


Eucain genannt, ist ein billiges Ersatzmittel des Cocains. Doch sind erhebliche Unterschiede in der physiologischen Wirkung beider Substanzen zu verzeichnen. Das Eucain steht in seinen Wirkungen dem Tropacocain näher, als dem Cocain. Die Anästhesie tritt etwas langsamer ein, als beim Cocain. Eucain beeinflusst die Pupille nicht und macht auch keine Ischämie, ferner hat es den Vorzug weniger giftig zu sein. Seine Lösungen lassen sich ohne Zersetzung in der Hitze sterilisiren.

Nachtheile des Eucains gegenüber dem Cocain sind, dass es bei der Applikation auf Schleimhäute ein nicht unbeträchtliches Brennen macht. Auch eine destruirende Wirkung auf die Epithelien der Hornhaut und Bindehaut ist nicht zu verkennen. Von Nachtheil ist auch die Nachblutung bei den Operationen, während das Cocain im Gegensatze hierzu sogar ischämisirende Eigenschaften zeigt.

Aus diesem Grunde wurde für die Zwecke der Augenheilkunde das sogenannte Eucain B. eingeführt, welches dieselben lokal-anästhesirenden Eigenschaften ohne irgend welche Nebenwirkungen zeigte. Es ist auch viel weniger giftig als Eucain.

Eucain B. ist das salzsaure Salz des Benzoyl-Vinyl-Diacetonalkamins



Trotz mancher Vorzüge hat man auch gegen dieses Eucain B. den Vorwurf erhoben, dass es bei seiner geringen Giftigkeit doch den Nachtheil zeigt, bei seiner Anwendung in der Augenheilkunde in Folge seiner gefässerweiternden Eigenschaften bei den Operationen Nachblutungen zu erzeugen, sowie eine gewisse Schmerzhaftigkeit bei Injektionen dieses Mittels.

Gaetano Vinci hat die Fragen, welche sich an den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung in der Eucainreihe knüpfen untersucht. Es haben sich hierbei zahlreiche interessante Beziehungen ergeben. Die für die ganze Gruppe der cocainartig wirkenden Körper grundlegende Frage nach der Rolle des Benzoylradikals erfährt hier eine Beleuchtung, die sehr für die Ansicht von Filehne und Ehrlich spricht.

Wie das Cocain so verliert auch das Eucain seine lokal-anästhesirende Wirkung, wenn die Benzoyl- durch eine Acetylgruppe ersetzt wird. Ersetzt man im Eucain die Benzoylgruppe durch aromatische Radikale, wie Phenylacetyl-, Phenylurethan-, Cinnamyl-, Amygdalyl- so zeigen die erhaltenen Körper mit Ausnahme des Amygdalylderivates ausgesprochen lokal-anästhesirende Wirkung. Ebenso wie die Triacetonalkaminkarbonsäurederivate verhalten sich die Derivate des Triacetonalkamins und der unsymmetrischen Homologen desselben. Sowohl das Triacetonalkamin als auch das Vinyldiacetonalkamin sind lokal ganz wirkungslos. Ersetzt man aber das Wasserstoffatom des Hydroxyls durch den Rest einer aromatischen Säure, so bekommt man eine ausgesprochen lokalanästhesirende Wirkung.

Nur die Mandelsäure macht eine Ausnahme. Das Euphthalmin, das salzsaure Salz des Mandelsäureestesr des labilen n-Methyl-Vinyl-Diacetonalkamins unterscheidet sich vom Eucain B. dadurch, dass der Wasserstoff der Amidogruppe durch Methyl ersetzt ist und an Stelle der Benzoylgruppe der Mandelsäurerest $C_6H_5 . CH(OH) . CO$ getreten ist. Dieser leicht wasserlösliche Körper macht P u p i l l e n e r w e i t e r u n g,

aber keine Anästhesie. Er ist ohne unangenehme Nebenwirkungen und wurde aus diesem Grunde als Ersatzmittel des Atropins empfohlen.

Es verliert auch das von Filehne untersuchte Benzoyl-n-methyltriacetonalkamin seine local-anästhetischen Eigenschaften, wenn die Benzoylgruppe durch die Methylgruppe ersetzt wird.

Die Aetherificirung, welche in der Cocaingruppe eine so grosse Rolle bei dem Zustandekommen der lokal-anästhetischen Eigenschaften spielt, scheint nach Vinci in dem Eucainmolekül ohne Bedeutung zu sein. So wirkt die Benzoyltriacetonalkaminkarbonsäure exquisit localanästhetisch, obwohl die Karboxylgruppe nicht ätherificirt ist, während anderseits die Aethyl- und Methyltriacetonalkaminkarbonsäuremethylester keine lokal-anästhesirende Eigenschaften besitzen, obwohl das ätherificirende Alkoholradikal nicht fehlt.

Es war ferner von Interesse in dieser Gruppe zu suchen, auf welcher Gruppe im Molekül die Reizerscheinung beruht. Es zeigte sich da, dass das Triacetonamin und das Triacetonalkamin lokal nur eine leichte Hyperämie hervorrufen, die Triacetonalkamincarbonsäure als solche stark lokal-reizend wirkt. Anderseits reizen alle Alkaminderivate viel weniger, als die entsprechenden Alkaminkarbonsäurederivate. Es scheint deswegen, dass das Auftreten der Karboxylgruppe eine grosse Rolle bei dem Auftreten der Reizerscheinungen spielt.

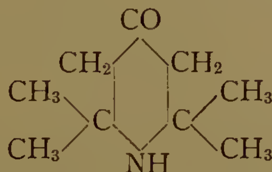
Die Aetherificirung vermindert etwas das Auftreten der lokalen Reizerscheinungen.

Auch der Benzoylrest löst neben der anästhesirenden Wirkung lokale Reizerscheinungen aus. Benzoyltriacetonalkamin ruft im Gegensatze zum Triacetonalkamin lokale Reizung hervor.

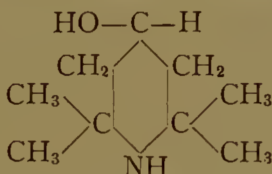
Die Körper der Eucaingruppe wirken alle anfangs auf das Nervensystem mehr oder weniger erregend, später lähmend. Diejenigen, welche die Karboxylgruppe ätherificirt oder nicht ätherificirt enthalten, d. h. die Alkaminkarbonsäurederivate rufen starke Erhöhung der Reflexe, Erregung, allgemeine tonische und klonische Krämpfe hervor, die sich nach kurzer Zeit wiederholen, bis schliesslich das Lähmungsstadium auftritt. Das peripherische Nervensystem wird jedoch von diesen Körpern nicht afficirt. Im allgemeinen ist das Intoxikationsbild mit Varianten das des Eucains. Bei den Alkaminderivaten dagegen, welchen die Carboxylgruppe fehlt, ist die reizende Wirkung nur von kurzer Dauer, die allgemeinen Lähmungserscheinungen treten früh ein und beherrschen das Vergiftungsbild. Die motorischen peripherischen Nervenendigungen werden wie durch Curare afficirt und auch der

Vagus wird durch grosse Dosen gelähmt. Das Intoxikationsbild entspricht bei allen Körpern dem Typus des Eucains B.

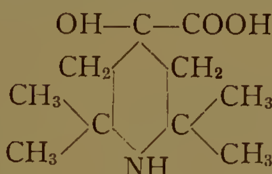
Triacetonamin



besitzt die stärkste Curarewirkung, diese Wirkung bleibt auch noch bei dem Triacetonalkamin und dessen Derivaten erhalten,



während die Triacetonalkaminkarbonsäure und die von derselben sich



ableitenden Körper eine solche Wirkung nicht zeigen. So scheint das Auftreten der COOH-Gruppe die charakteristische Curarewirkung des Triacetonamins aufzuheben.

Die Triacetonalkaminkarbonsäure zeigt sich giftiger als das Triacetonamin und das Triacetonalkamin.

In der Eucaingruppe ist die Veresterung der Carboxylgruppe von grosser Bedeutung für die Giftigkeit. So sind die Alkaminkarbonsäurederivate, welche verestert sind, doppelt und auch dreifach toxischer als die entsprechenden Alkaminderivate, bei welchen die ätherificirte Karboxylgruppe fehlt.

Ersetzt man im Eucain die Benzoylgruppe durch die Cinnamylgruppe, so erhält man Cinnamyl-n-Methyltriacetonalkaminkarbonsäuremethylester. Dieser ist dreimal so giftig als das Cinnamyl-n-Methyltriacetonalkamin. Beim Auftreten des ätherificirenden Alkoholradikals in dem Molekül des Eucain und der demselben nahestehenden Körper ändern sich also die allgemeinen Vergiftungserscheinungen und die Giftigkeit wird in besonderem Maasse vermehrt.

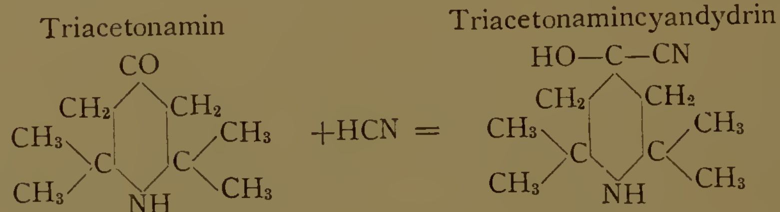
Der Eintritt von aromatischen Radikalen in den Wasserstoff der Hydroxylgruppe dieser Verbindungen erhöht die Giftigkeit dieser Körper ungemein. Am schwächsten toxisch wirken noch das Phenylurethan-

und das Cinnamylderivat, am stärksten toxisch das Phenylacetyl- und das Amygdalylderivat. Viel weniger toxisch, aber immer noch giftiger als die Grundsubstanzen sind die Methyl- und Aethylderivate.

Eine grosse Reihe von Verfahren wurde geschützt um die Darstellung der Eucaine und analog gebauter Körper zu sichern.

Durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Triacetonalkamin und Benzaldiacetonalkamin wird das Hydroxylwasserstoffatom durch die Benzoylgruppe ersetzt. Auf diese Weise gelangt man zu dem oben besprochenen Eucain B.

Um zu den Karbonsäuren der Triacetonaminverbindungen zu gelangen, wurde die Darstellung der Cyanhydrine von γ-Piperidonen und n-Alkyl-γ-Piperidonen geschützt. Diese Körper gehen durch Blausäureanlagerung in die entsprechenden Cyanhydrine über. Man versetzt die konc. kalte wässerige Lösung des Triacetonamins mit roher Salzsäure und fügt eine konc. Cyankaliumlösung hinzu, wodann das Cyanhydrin ausfällt.



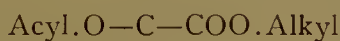
Diese Cyanhydrine lassen sich auch in die entsprechenden Imidoäther verwandeln. Zu diesem Zwecke wird das Cyanhydrin in absolutem Alkohol fein suspendirt und unter guter Kühlung Salzsäuregas durchgeleitet, wodann der salzsaure Imidoäther auskrystallisirt.

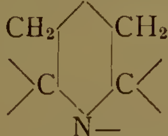
Die γ-Oxypiperidinkarbonsäuren, welche man zur Darstellung des Eucains benöthigt, stellt man dar durch Kochen der Cyanhydrine mit konc. Salzsäure.

Man gelangt zur Tetramethyl-γ-oxypiperidinkarbonsäure aus dem Triacetonamincyanhydrin, zur n-Methyltetramethyl-γ-oxypiperidinkarbonsäure aus dem n-alkylirten Triacetonamincyanhydrin, zur Dimethylphenyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäure aus Benzaldiacetonamincyanhydrin. Aus Vinyldiacetonamincyanhydrin erhält man Trimethyl-γ-oxypiperidinkarbonsäure. Auf die gleiche Weise gelangt man auch zu den n-alkylirten Derivaten dieses Körpers.

Von diesen Säuren aus gelangt man nun leicht zum Eucain, wenn man den Karboxylwasserstoff und den Imidwasserstoff durch Alkylradikale, den Hydroxylwasserstoff durch Säureradikale ersetzt.

Man kommt so zu alkaloidartigen Körpern von der allgemeinen Konstitution

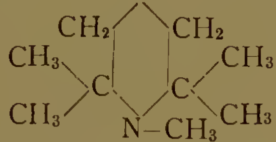




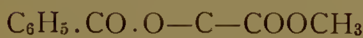
Die Säuren werden zu diesem Zwecke in Methylalkohol gelöst, in die siedende Lösung trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Der gebildete Methylester wird nun mit Benzoylchlorid erhitzt.

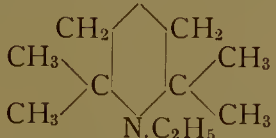
Folgende Körper wurden nach diesem Verfahren aus dieser Gruppe dargestellt





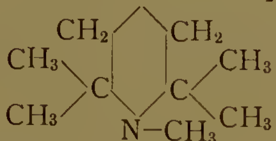
n-Methyl-Benzoyltetramethyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäuremethylester.





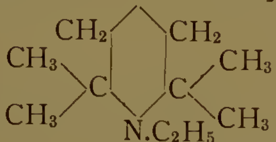
n-Aethyl-Benzoyltetramethyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäuremethylester.





n-Methyl-Benzoyltetramethyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäureäthylester.





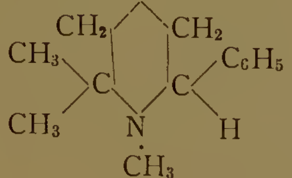
n-Aethyl-Benzoyltetramethyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäureäthylester.

ferner n-Propyl-Benzoyltetramethyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäuremethylester.

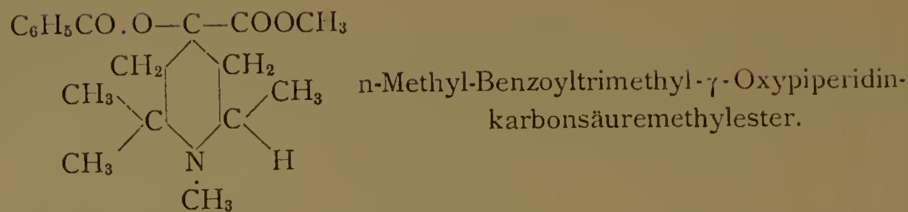
n-Allyl-Benzoyltetramethyl-γ-Oxipiperidinkarbonsäuremethylester.

dann





n-Methyl-Benzoyldimethylphenyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäuremethylester.



n-Methyl-Benzoyltrimethyl-γ-Oxypiperidinkarbonsäuremethylester.

Statt der Benzoylgruppe kann man andere aromatische und aliphatische Säuren eintreten lassen. Ferner wurden in dieser Gruppe ohne praktische Verwendung gefunden zu haben dargestellt:

o-,m-,p-Toluyltetramethyl-γ-oxypiperidinkarbonsäureester
o-,m-,p-Toluyl-n-alkyltetramethyl-γ-oxypiperidinkarbonsäureester
Toluyl-n-alkyltrimethyl-γ-oxyperidinkarbonsäureester
Phenylacet-n-alkyltetramethyl-γ-oxyperidinkarbonsäureester
Phenylacet-n-alkyltrimethyl-γ-oxiperidinkarbonsäureester
Phenylchloracet-n-alkyltetramethyl-γ-oxypiperindinkarbonsäureester
Phenylbromacet-n-alkyltetramethyl-γ-oxypiperindinkarbonsäureester
Cinnamyl-n-alkyltetramethyl-γ-oxypiperindinkarbonsäureester
Phenylglykolyl-n-alkyltetramethyl-γ-oxypiperindinkarbonsäureester
Phenylglykolyl-n-alkyltrimethyl-γ-oxypiperindinkarbonsäureester
Propyl-n-alkyltetramethyl-γ-oxypiperindinkarbonsäureester
Acetyl-n-alkyltetramethyl-γ-oxypiperindinkarbonsäureester

Für die Darstellung der Körper der Eucainreihe sind noch folgende Verfahren von Wichtigkeit. Die unsymmetrischen cyclischen Basen der Acetonalkaminreihe wie z. B. das Vinyldiacetonalkamin existiren in zwei isomeren Formen. Aehnlich wie Tropin und Pseudotropin.

Man stellt sie dar durch Reduktion von Vinyldiacetonamin mit Natrium oder Aluminiumamalgam.

Die labilen Modifikationen lassen sich in die stabilen nach dem von Willstätter bei der Umlagerung des Tropins in Pseudotropin angewandten Verfahren umlagern. Hierbei wird mit Natriumamylat gekocht. Aus den labilen Formen der Alkamine kann man zu werthvollen alkaloidartigen Körpern durch Acidylirung gelangen.

Die erwähnte Reduktion kann auch statt mit Natriumamalgam auch mit elektrolytischem Wasserstoff vorgenommen werden.

Wenn man Natrium auf die freien Basen dieser Reihe und das Tropin einwirken lässt und zwar in einem indifferenten Lösungsmittel, so erhält man Natriumalkaminate. Diese sind ausserordentlich reaktionsfähig und man kann durch Einwirkung von Halogenalkylen oder Säurechloriden, Halogenfettsäureestern, Harnstoffchloriden etc. die ent-

sprechenden Hydroxylwasserstoffsubstitutionsprodukte der Alkamine bezw. Alkaminkarbonsäureester erhalten.

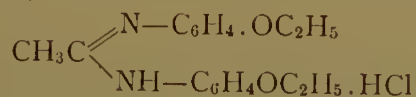
* * *

Die Eigenschaft, Anästhesie zu erzeugen, kommt keineswegs nur den Alkaloiden der Cocainreihe zu, auch andere Körper vermögen Aehnliches zu leisten, so das Aethoxycoffein, Eugenolacetamid, o-Nitrophenylacetylβ-Oxypropionsäureester, der Benzoylchinolyl-β-milchsäureester.

Bei der praktischen Verwendung der Anilinantipyretica wurde eine schwache lokalanästhetische Wirkung derselben bemerkt. Stärker tritt sie hervor beim Formanilid. Die an und für sich geringe lokalanästhetische Wirkung der Phenetidinderivate erfährt durch die Verbindung mit einer zweiten Base eine intensive Verstärkung.

Wir verdanken diesem Umstande zwei neue, lokalanästhetisch wirkende Mittel, welche aber trotz mancher Vorzüge nicht dem Cocain gegenüber durchschlagen konnten.

Das salzsaure Holocain ist p-Diäthoxyäthenyldiphenylaminhydrochlorat.



Es ist schwer löslich, was seine Anwendung sehr erschwert. Die wässerige Lösung ist aber gut haltbar und macht eine rasch anästhesirende Wirkung. Es ist giftiger als das Cocain, daher lässt es sich nur in der Augenheilkunde verwenden.

Dieser Körper entsteht, wenn p-Phenetidin mit Phenacetin unter Wasseraustritt reagirt. Man lässt auf ein Gemenge dieser beiden Substanzen eine Phosphorhalogenverbindung einwirken, oder erhitzt Phenacetin mit salzsaurem Phenetidin. Man kann auch Phenacetin allein mit Salzsäuregas erhitzen, ferner entsteht er durch Einwirkung von Acetonitril auf die Salze des p-Phenetidins bei höheren Temperaturen. Auch Phenacetin mit Phosphorpentasulfid erhitzt oder Thiophenacetin für sich erhitzt oder p-Phenetolglycin-p-phenetidid in Phosgengas erhitzt liefern diesen Körper.

Aehnliche Amidine mit ähnlichen physiologischen Eigenschaften wurden von Täuber noch dargestellt, indem man analog gebaute Basen zweckmässig kondensirte:

Aethenyl-p-methoxydiphenylamidin
Aethenyl-p-äthoxydiphenylamidin
Aethenyl-p-äthoxy-p-oxydiphenylamidin
Aethenyl-o-methoxy-o-methoxydiphenylamidin

Aethenyl-o-methoxy-p-methoxydiphenylamidin
Aethenyl-p-methoxy-p-methoxydiphenylamidin
Aethenyl-o-äthoxy-p-methoxydiphenylamidin
Aethenyl-o-methoxy-p-äthoxydiphenylamidin
Aethenyl-o-äthoxy-o-äthoxydiphenylamidin
Aethenyl-o-methoxy-p-äthoxydiphenylamidin
Aethenyl-p-methoxy-p-äthoxydiphenylamidin
Aethenyl-o-äthoxy-p-äthoxydiphenylamidin.

Carl Goldschmidt erhitzt p-Phenetidin in alkoholischer Lösung mit Orthoameisensäureester und scheidet mit verdünnter Lauge ein alsbald erstarrendes Oel ab. Die Reaktion verlauft nach folgender Gleichung:

$$2C_6H_4\left<\begin{matrix}NH_2\\OC_2H_5\end{matrix}\right. + CH\left<\begin{matrix}OC_2H_5\\OC_2H_5\\OC_2H_5\end{matrix}\right. = C_6H_4\left<\begin{matrix}OC_2H_5\\N=CH\end{matrix}\right. + 3C_2H_6O$$

$$\begin{matrix}N=CH\\|\\NH\\|\\C_6H_4\\|\\OC_2H_5\end{matrix}$$

Eine ähnliche Verbindung aus o-Ameisensäureester und p-Amidophenolchlorhydrat zu erhalten gelang merkwürdiger Weise nicht. Die analoge Verbindung erhält man aus p-Anisidin und Orthoameisensäureester. Beide Substanzen, das Methenyldi-p-Phenetidin und Anisidin machen Lokalanästhesie.

An die Stelle der p-Verbindungen können auch die o-Verbindungen treten, nur muss man bei der Darstellung etwas länger erhitzen. Die physiologische Wirkung der Lokalanästhesie kommt auch den o-Verbindungen wie den p-Verbindungen zu.

Nie zur Anwendung gekommen sind folgende Körper, welche der Firma Riedel anscheinend als Ersatzmittel des Cocains patentirt wurden: (Ueber physiologische Versuche mit diesen Körpern ist nichts veröffentlicht worden.)

Di-p-phenetylguanidin und sein Benzoylderivat und weiters Di-p-anisylguanidin und sein Benzoylderivat.

Die Darstellung dieser Körper geschieht durch Einwirkung von Bleihydroxyd oder Quecksilberoxyd auf eine alkoholische Lösung molekularer Mengen Di-p-phenetylthioharnstoff und Ammoniak.

Hesse und Trolldiener haben eine Reihe von Alkyloxyphenylguanidinen physiologisch geprüft. Diese Körper sind weit weniger

giftig als Cocain, sie wirken länger und schneller als das Cocain, waren in der Lösung haltbarer, ätzten aber. Der wichtigste Körper dieser Gruppe, welcher in die Praxis eingeführt wird, ist das Di-p-anisylmonophenetylguanidinchlorhydrat unter dem Namen Acoin. Es hat den Nachtheil, in stärkerer Koncentration zu ätzen und dass seine Lösung sich im Lichte zersetzt.

Die Anwendung der Körper dieser Gruppen dürfte an der schweren Löslichkeit scheitern.

Die Darstellung der Acoine (Oxyphenylguanidine) geschieht in folgender Weise:

Die thiokarbaminsauren Salze oder Thioharnstoffe aromatischer Basen werden bei Gegenwart derselben oder einer anderen Base entschwefelt, wobei mindestens eine der Basen ein Amidophenolkörper sein muss, oder man giebt ein Karbodiimid zu einem Amidophenol, oder man lässt das Karbodiimid aus dem entsprechenden Harnstoff entstehen und auf ein Amidophenol einwirken. Nach diesen Verfahren wurden folgende anästhesirend wirkenden Oxyphenylguanidine dargestellt:

Trianisylguanidin


$CH_3OC_6H_4N:C(NHC_6H_4OCH_3)_2$.

Triphenetylguanidin


$C_2H_5OC_6H_4N:C(NHC_6H_4OC_2H_5)_2$.

Trihomophenetylguanidin


$C_2H_5OC_7H_6N:C(NHC_7H_6OC_2H_5)_2$

die Guanidine der Tripropyl-, Amyl- und Aethylenamidophenyläther


$ROC_6H_4N:C(NHC_6H_4OR)_2$

worin R = propyl, butyl, äthylen, isopropyl, isobutyl, isoamyl,

Triphenolguanidin


$HOC_6H_4N:C(NHC_6H_4OH)_2$

Diphenetylmonophenolguanidin


$HOC_6H_4N:C(NHC_6H_4OC_2H_5)_2$

Diphenetylmonoanisylguanidin


$CH_3OC_6H_4N:C(NHC_6H_4OC_2H_5)_2$

Dianisylmonophenylguanidin


$HOC_6H_4N:C(NHC_6H_4OCH_3)_2$,

Dianisyl- (resp. phenetyl-) monophenyl (resp. tolyl-, xylyl)-guanidin


$(CH_3OC_6H_4NH)_2C:NC_6H_5$,

worin CH_3 durch C_2H_5, C_6H_5 durch C_7H_7 und C_8H_9 ersetzt sein kann,

Dianisylmonophenetylguanidin


$C_2H_5OC_6H_4N:C(NHC_6H_4OCH_3)_2$,

Diphenylmonoanisyl- und -phenetylguanidin



$R\ OC_6H_4N{:}C(NHC_6H_5)_2$

worin $R = CH_3$ und C_2H_5,

und die Homologen Ditolyl- und Dixylylmonoanisyl- und phenetylguanidin



$R\ OC_6H_4N{:}C(NHC_7H_7)_2$,

worin C_7H_7 durch C_8H_9, R durch CH_3 und C_2H_5 ersetzt sein kann.

Eine weitere Gruppe von lokal-anästhetischen Mitteln, welche zugleich kräftige Antiseptica sind, verdanken wir den Untersuchungen von Einhorn und Heinz.

Diese Forscher fanden, dass benzoylirte Oxamidobenzoesäureester die Empfindlichkeit deutlich herabsetzen. Es lag die Vermuthung nahe, dass ebenso wie beim Cocain auch bei diesen Körpern nach Abspaltung der Benzoylgruppe ein wirkungsloser Körper entstehen würde. Diese Vermuthung hat sich aber nicht bewahrheitet, denn die aromatischen Amidooxybenzoesäureester zeigen alle anästhesirende Wirkungen und zwar stärkere, als die entsprechenden Benzoylderivate.

Eine Reihe von Körpern dieser Gruppe bestätigte die Giltigkeit dieses Satzes.

Sehr viele Ester der aromatischen Säuren, auch solche der zugehörigen ungesättigten und Alkoholsäuren und deren Substitutionsprodukte, ferner die Ester der Chinolincarbonsäuren u. s. w. aber nicht die aliphatischen Ester, besitzen die Fähigkeit schmerzstillend zu wirken. Doch ist der Grad der hervorgerufenen Anästhesie sehr verschieden, bei manchen kaum bemerkbar und viele haben die Eigenschaften doloros zu anästhesiren, zu reizen oder zu ätzen, manche wie die aromatischen Amidoester wirken als starke Blutgifte. Der o-Amido-m-oxybenzoesäuremethylester z. B. setzt die Empfindlichkeit nur eben wahrnehmbar herab.

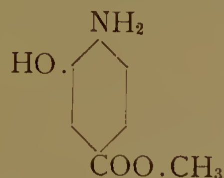
Es wurden folgende Substanzen von diesen Forschern zu diesem Zwecke dargestellt:

p-Amidosalicylsäuremetylester
p-Amidosalicylsäureäthylester
p-Amidobenzoylsalicylsäuremethylester
o-Amidosalicylsäuremethylester
o-Amidosalicylsäureäthylester
p-Amido-m-oxybenzoesäuremethylester
p-Amido-m-oxybenzoesäureäthylester
o-Amido-m-oxybenzoesäuremethylester
m-Amido-p-oxybenzoesäuremethylester
m-Amido-p-oxybenzoesäureäthylester

m-Benzoylamido-p-oxybenzoesäuremethylester
m-Amido-p-benzoyloxybenzoesäuremethylester
m-Amidoanissäuremethylester
Amido-o-kresotinsäuremethylester
Amido-o-kresotinsäureäthylester
Amido-p-kresotinsäuremethylester
Amido-p-kresotinsäureäthylester
Amido-m-kresotinsäuremethylester
Amido-m-oxy-p-toluylsäuremethylester-chlorhydrat
Amido-m-oxy-o-toluylsäuremethylester-chlorhydrat I
Amido-m-oxy-o-toluylsäureäthylester I
Amido-m-oxy-o-toluylsäureäthylester II
Amido-protocatechusäureäthylester-chlorhydrat
Amido-guajacolkarbonsäuremethylester
Amido-vanillinsäuremethylester I
Amido-vanillinsäuremethylester II
Amido-m-dioxybenzoesäuremethylester
Amido-m-dioxybenzoesäureäthylester
Amido-monomethyl-m-dioxybenzoesäuremethylester
Amido-dimethyl-m-dioxybenzoesäuremethylester-chlorhydrat
Amido-naphtolkarbonsäuremethylester
o-Oxychinolinkarbonsäureäthylester
p-Benzoyl-oxy-m-nitrobenzoesäuremethylester
Phenylamidoessigsäuremethylester
p-Chinolinkarbonsäureäthylester.

Ferner schützten die Höchster Farbwerke die Darstellung der Ester der m-Amidozimmtsäure, welche die therapeutischen Eigenschaften der Zimmtsäurederivate mit anästhesirenden Wirkungen verbanden. Dargestellt wurde m-Amidozimmtsäureäthylester und -methylester entweder durch Verestern der m-Amidozimmtsäure durch HCl und Alkohol oder durch Reduktion der m-Nitrozimmtsäureester mit Zinn und Salzsäure.

Aus dieser Gruppe wurde für die Praxis der p-Amido-m-oxybenzoemethylester

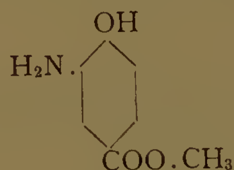


ausgewählt und unter dem Namen Orthoform eingeführt. Es ist ein voluminöses in Wasser sehr wenig lösliches ungiftiges lokales Anä-

stheticum, aber im Gegensatze zu allen bis nun besprochenen lokalanästhetisch wirkenden Mitteln entfaltet es seine Wirkung nur dann, wenn blossliegende Nervenendigungen davon direkt beeinflusst werden können, also nur auf Substanzverlusten schmerzstillend wirkend. Bei intakter Schleimhaut oder Haut hingegen ist es wirkungslos. Das leicht lösliche Chlorhydrat des Orthoforms ist aber trotz ähnlicher Wirkungen für Injektionen nicht verwendbar, da die Injektion für kurze Zeit ein starkes Schmerzgefühl verursacht.

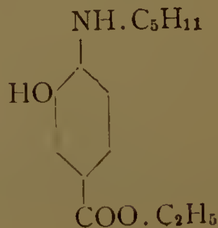
Dem Orthoform sagen aber einzelne Autoren als schädliche Nebenwirkung bei Verwendung auf offenen Wunden nach, dass es eine quellende Wirkung auf die Gewebe ausübt und nicht unbeträchtliche Vergiftungserscheinungen hervorruft.

Der hohe Preis des Orthoforms veranlasste die Erfinder einen zweiten Körper dieser Gruppe, welcher bei gleicher Wirkung weit billiger ist, unter dem Namen Orthoform neu in die Praxis einzuführen. Es ist dies der m-Amido-p-oxybenzoesäuremethylester

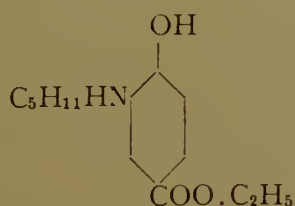


Die Darstellung der beiden wichtigsten Substanzen der Orthoformgruppe, des Orthoform und Orthoform neu, geschieht durch Verestern des Sulphates und der freien Säure mit Salzsäure in alkoholischer Lösung oder es wird der betreffende Nitrooxybenzoesäureester durch Zinn und Salzsäure reducirt und das auskrystallisirende Chlorhydrat der Amidoverbindung mit Soda zerlegt.

Die Versuche von Einhorn zu hexahydrirten Amidooxybenzoesäureestern durch Reduktion mit Natrium und Amylalkohol zu gelangen, führte nicht zu dem gewünschten Resultate, sondern es entstanden bei diesem Processe aus den beiden Orthoformen die am Stickstoff substituirten i-Amylamidooxybenzoesäuren z. B. p-i-Amylamido-m-oxybenzoesäureäthylester



und m-i-Amylamido-p-oxybenzoesäureäthylester

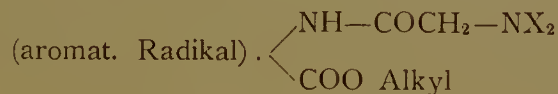


deren Anästhesirungsvermögen aber nur gering ist.

Die anästhesirenden Eigenschaften des Orthoforms liessen es wünschenswerth erscheinen, diese schwer löslichen oder in ihren Chlorhydraten stark sauren Körper in eine leicht lösliche und reizlose Form überzuführen, welche eine subkutane Anwendung gestattet, die beim Orthoform ausgeschlossen ist.

In dieser Absicht wurde eine Reihe von Glykokollderivaten der aromatischen Amido- und Amidooxykarbonsäuren von Einhorn dargestellt. Diese Darstellung der Glykokollderivate erinnert in ihrem Zwecke zu löslichen Derivaten zu gelangen, lebhaft an analoge Bemühungen in der Phenetidinreihe, an die Phenokollsynthese von Majert.

Lässt man auf Amido- oder Amidooxykarbonsäureester nach einander Chloracetylchlorid und dann Amine einwirken, so erhält man neue Verbindungen, denen die allgemeine Formel



zukommt.

Diese neuen Verbindungen sind Glykokollamidokarbonsäureester, die Anästhesie erzeugen. Sie unterscheiden sich aber von den Amidocarbonsäureestern, deren Derivate sie sind, durch ihre stark basische Natur, welche sie befähigt, in Wasser mit neutraler Reaktion lösliche Salze zu bilden.

Bemerkenswerth ist, dass der Grad des Anästhesirungsvermögens der Glykokollderivate der Amidokarbonsäureester keineswegs dem ihrer Muttersubstanzen entspricht, z. B. anästhesirt das HCl-Salz des Diäthylglykokoll-p-amido-m-oxybenzoesäuremethylesters weit schwächer als der ihr zu Grunde liegende Amidoxyester.

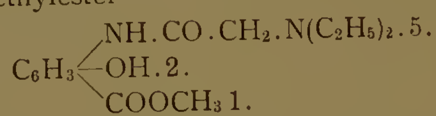
Man lässt bei der Darstellung dieser Körper vorerst Chloracetylchlorid auf den Ester der Amidosäure in einem indifferenten Lösungsmittel etwa Benzol einwirken, destillirt das Lösungsmittel ab, wodann sich der Chloracetylamidoester abscheidet. Dieser wird in Alkohol gelöst und mit einer Lösung von der Alkylaminbase unter Druck er-

hitzt oder man erhitzt aromatische Amidokarbonsäureester mit Glykokollester oder Amiden. Man kann auch die Processe in umgekehrter Reihenfolge durchführen, indem man die Amidokarbonsäuren mit Halogenacylchloriden umsetzt, in den erhaltenen Amidoderivaten sodann das Halogen durch Einwirkung von Aminen gegen basische Reste austauscht und schliesslich esterificirt.

Einhorn stellte folgende Körper dieser Gruppe dar:

Methylglykokollanthranilsäuremethylester,
Aethylglykokoll-p-amidobenzoesäuremethylester,
Diäthylglykokoll-m-amido-p-oxybenzoesäuremethylester,
Diäthylglykokoll-p-amidosalicylsäuremethylester,
Glykokoll-p-amidobenzoesäuremethylester,
Aethylglykokollanthranilsäuremethylester,
Dimethylglykokollanthranilsäuremethylester,
Diäthylglykokollanthranilsäuremethylester,
Aethylglykokoll-m-amidobenzoesäuremethylester,
Diäthylglykokoll-m-amidobenzoesäuremethylester,
Dimethylglykokoll-p-amidobenzoesäureäthylester,
Diäthylglykokoll-o-amidosalicylsäuremethylester,
Aethylglykokoll-p-amidosalicylsäure-methylester,
Dimethylglykokoll-p-amidosalicylsäuremethylester,
Diäthylglykokoll-p-amidosalicylsäureäthylester,
Diäthylglykokoll-p-amido-m-oxybenzoesäuremethylester,
Diäthylglykokoll-p-amidozimmtsäuremethylester,
Diäthylglykokoll-m-amidozimmtsäuremethylester.

Aus dieser Gruppe wurde der salzsaure Diäthylglykokoll-p-amido-o-oxybenzoesäuremethylester



$$C_6H_3 \begin{cases} NH.CO.CH_2.N(C_2H_5)_2 . 5. \\ OH . 2. \\ COOCH_3 1. \end{cases}$$

für die praktische Verwendung ausgewählt (Phantasiename Nirvanin). Er ist leicht löslich, wirkt anästhetisch, ist weniger giftig wie Orthoform und wirkt auch antiseptisch. Eine tiefgehende Anästhesie der Schleimhäute erzeugt dieser Körper nicht. In der Augenheilkunde ist er nicht verwendbar, da er das Auge zu stark reizt. Er wirkt weit schwächer als Cocain, die Injektionen machen Schmerzen und ödematöse Schwellungen, welche oft lange anhalten. Durch intakte Schleimhäute vermag Nirvanin im Gegensatze zu Cocain nicht zu wirken.

Der einzige Repräsentant der chlorhaltigen Körper, welche als Schlafmittel und Inhalationsanästhetica ja eine grosse Verwendung finden,

ist unter den Lokalanästhesie bewirkenden Körpern das sogenannte Aneson, der Trichlorpseudobutylalkohol $CCl_3 . CH_2 . CO . CH_3$ oder Acetonchloroform. Der Körper wirkt, wie alle analog gebauten schlafmachend. Vamossy ist es gelungen, diese Substanz wasserlöslich zu machen, wodurch die Verwendung als Anästheticum ermöglicht wird. Der Körper macht Analgesie und ist ungiftig, hat aber in seiner Anwendung keine Vortheile vor den anderen Körpern. Wir erinnern an dieser Stelle daran, dass die Gynäkologen schon lange Chloralhydrat gegen lokale Schmerzen anwenden.

Die Gruppe der Lokalanästhetica umfasst noch eine Reihe anderer Substanzen, welche wohl ihrer Wirkung nach dem Hauptrepräsentanten dieser Gruppe, welcher auch als Massstab für die synthetischen Ersatzmittel gilt, nachstehen.

Das Formanilid, sowie die dem Phenacetin sehr nahestehende Gruppe des Holocains, das Antinervinum Antipyrin, sie alle besitzen mehr oder minder brauchbare lokalanästhetische Eigenschaften.

Auch den aromatischen Alkoholen kommt diese Fähigkeit in hohem Maasse zu, aber nur in koncentrirtem Zustande.

Man denke an den momentan schmerzstillenden Effekt der koncentrirten Karbolsäure, des Kreosots und des Guajacols bei Zahnschmerzen. Auch dem als Volksmittel sehr beliebten Nelkenöl und seinem wirksamen Prinzip, dem Eugenol, sowie dem Menthol kommen solche Eigenschaften in beschränktem Maasse zu. Die Anwendung ist aber nur auf einzelne Gebiete und Fälle beschränkt. Da die eminente Aetzwirkung dieser Substanzen ihren Gebrauch verhindert, so ist auch die subkutane Anwendung dieser Substanzen nicht möglich. Es zeigt sich aber, dass den meisten Phenolen mit wenigstens einem freien Hydroxyl diese Eigenschaft, Anästhesie zu erzeugen, zukommt.

Auch die Derivate dieser Substanzen, von denen man das Eugenolacetamid und das Eugenolkarbinol einzuführen suchte, haben die gleichen Eigenschaften der Muttersubstanz, bieten aber keine Vortheile gegenüber den Standardpräparaten dieser Reihe. Als typische Lokalanästhetica lassen sie sich nicht gut verwenden und als schmerzstillende Mittel bieten sie vor den ätzenden entsprechenden Phenolen keinen Vortheil. Auch dem Saponin kommen lokalanästhesirende Eigenschaften zu.

Von Morphinderivaten zeigen zwei lokalanästhetische Eigenschaften, 1. Benzylmorphin = Peronin, welches wir bei den Morphinderivaten besprechen wollen.

2. Ein anderes Morphinderivat wird nach folgendem Verfahren dargestellt. Morphinhydrochlorid oder -sulphat wird in eine lösliche Form

verwandelt, indem man es mit Ueberschuss an Borax oder einem anderen Alkalisalze und Jodoform mischt. Dann wird Phenol zugefügt und dieses bildet mit dem Gemisch ein leicht lösliches Phenolat, welches als Anästheticum benutzt werden kann.

Wir sehen also, dass die Eigenschaft Unempfindlichkeit der Gewebe gegen Schmerzen zu machen, in verschiedenen Klassen von Körpern sehr verbreitet ist, dass sie aber in allen Fällen mit der Konstitution in innigem Zusammenhange steht, der sich in den allermeisten Fällen klar fassen lässt.

Körper mit ähnlichem chemischen Bau haben auch in diesem Falle ähnliche physiologische Funktion und es liessen sich auch auf Grund dieser Voraussetzungen eine Reihe wirksamer Körper schaffen, von denen einige auch in der Praxis erfolgreich eingedrungen und neben dem Cocain eine grosse Rolle spielen.

Wir haben gesehen, dass dem Cocain und dem Atropin die analoge physiologische Eigenschaft zukommt die Pupille zu erweitern, also mydriatisch zu wirken.

Dass diese Eigenschaft bei beiden Substanzen mit dem Vorhandensein der aromatischen Gruppe in esterförmiger Bindung im Zusammenhange steht, wurde schon mehrfach erwähnt.

Das alkoholische Hydroxyl im aromatischen Rest kann auch bei Anwesenheit in anderen Basen als dem Tropin mydriatische Effekte hervorbringen, so beim n-Methyl-Vinyl-Diacetonalkaminmandelsäureester und beim N-Methyl-Triacetonalkaminmandelsäureester.

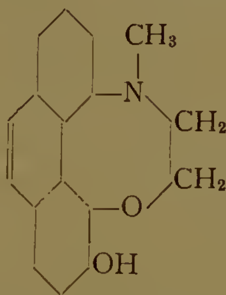
Dass die Mydriasis mit einer bestimmten Konfiguration der wirkenden Substanz im Zusammenhange steht, wurde schon früher an dem Beispiele des β-Tetrahydronaphtylamins erörtert. Doch scheinen mehrere ganz bestimmte Konfigurationen die gleichen physiologischen Effekte auslösen zu können, wie man am Cocain, Atropin und Ephedrin sieht.

Auch dem Phenylpyrazoljodmethylat, welches ansonsten curareartige Wirkung hat, kommt bei Thieren mit runder Pupille eine intensive mydriatische Wirkung zu, welche aber bei Thieren mit oblonger Pupille fehlt. Es wirkt auch schmerzstillend, doch ist der Eintritt der mydriatischen und anästhetischen Wirkung ein ungemein langsamer, was die Verwendung dieser Substanz ausschliesst.

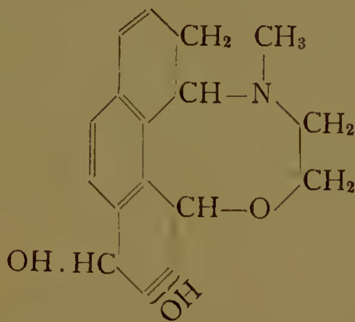
Die Myotica, zu welcher Gruppe das Physostigmin als das souveräne Mittel, Morphin, Thebain und Muscarin gehören, lassen nicht erkennen, auf welche Gruppirung diese physiologische Wirkung zurückzuführen ist.

Morphin.

Die Konstitution des Morphins und die Versuche zu seiner Synthese beschäftigen gegenwärtig mehr als je eine Reihe von Chemikern. Die Arbeiten der letzten Jahre haben es sehr wahrscheinlich gemacht, dass Morphin und Thebain, die beiden stärkst wirksamen Alkaloide des Opiums, als Derivate eines Kernes $C_{17}H_{15}NO$ aufzufassen sind, welcher nach Knorr und Freund Phenanthroparoxazin ist. Dieser Kern hat nach Vongerichten am allerwahrscheinlichsten folgende Konstitution:



Aus dieser Formel lässt sich dann einfach die Knorr'sche Morphinformel ableiten:



Diese Auffassung über den Aufbau des Morphins beruht auf den grundlegenden Beobachtungen von Vongerichten und Schrötter, welche bei der Destillation von Morphin mit Zinkstaub Phenanthren erhielten. Anderseits stellte Knorr die Thatsache fest, dass man aus dem Methylcodein durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid eine sauerstoffhaltige Base $C_4H_{11}NO$, welche identisch ist mit Oxyäthyldimethylamin, darstellen kann.

Wie ersichtlich, enthält das Morphin zwei Hydroxyle, ein alkoholisches und ein Phenolhydroxyl. Der Ersatz eines Hydroxyls durch eine Alkylgruppe führt von der Morphinreihe zu der Codeinreihe hinüber.

Die Opiumalkaloide der Morphingruppe wirken narkotisch, die der Codeingruppe mit geschlossenem Hydroxyl wirken schwächer narkotisch und stärker tetanisch. Durch den Eintritt eines Alkylradikals in das Morphinhydroxyl entstehen die Codeine, bei welchen die narkotische Wirkung des Morphins abnimmt, während die krampferregende zunimmt.

Mit der Hydroxylgruppe im Morphin ist jene wesentliche Eigenschaft desselben verknüpft, welche es von allen anderen Alkaloiden der Opiumgruppe unterscheidet, nämlich seine narkotisirende Fähigkeit, seine Fähigkeit vorzüglich und hauptsächlich auf Nervencentren des Gehirnes zu reagiren. Mit ihr ist die Giftigkeit des Morphins verbunden, denn die Morphinschwefelsäure verhält sich gar nicht narkotisch, ist sehr wenig giftig, wirkt aber tetanisch wie ein Körper der Codeingruppe. Die Morphinäther Codein, Codäthylin und das verwandte Thebain charakterisiren sich dadurch, dass sie alle das Rückenmark beeinflussen und krampferregende Wirkungen haben, bei unbedeutender Narkose oder selbst bei vollständigem Fehlen einer solchen. Hierbei wächst die Fähigkeit Krämpfe zu erregen mit der Anzahl der eintretenden Alkylgruppen an, ferner wächst sie mit der Grösse des eintretenden Alkylradikals. Daher wirkt Codäthylin stärker, als Codein.

In der Morphinschwefelsäure ist das Hydroxyl durch die indifferente Schwefelsäure ersetzt, daher ist diese Verbindung viel weniger giftig, als das Codein. Die Alkoholradikale, welche in die Codeine eintreten, bedingen eine grössere oder kleinere Giftigkeit derselben, welche mit der Anzahl der C-Atome des eintretenden Alkylradikals zusammenhängt.

Nach Stockmann und Dott hat Morphin eine besondere specifische und selektive Wirkung auf das Nervensystem. Codein hat zwar eine ähnliche Wirkung, jedoch erheblich schwächer. Wie Morphin macht es einen narkotischen Zustand, nach welchem eine erhöhte Reflexerregbarkeit einsetzt, welche sich bis zum Tetanus steigert, wenn die Dosis gross genug ist. Der narkotische Zustand ist viel kürzer und viel weniger tief, wie beim Morphin, und wenn grosse Dosen gegeben werden, so ist der narkotische Effekt sehr schwach, ja kaum wahrzunehmen oder ganz fehlend. Beim Menschen ist der narkotische Effekt sehr schwach. Es tritt keine sehr bemerkenswerthe Analgesie hervor und eine Erhöhung der Dosis macht die Analgesie nicht tiefer, sondern erhöht die Reflexerregbarkeit. Die letale Dosis ist 0,1 g, also ungefähr ein Drittel von der letalen Dose des Morphins beim Kaninchen.

Wie wir sehen werden, steigt durch Verschluss des Hydroxyls oder der beiden Hydroxyle die Giftigkeit des Morphins bei allen Derivaten mit Ausnahme der Morphinschwefelsäure, welche aus den im allgemeinen Theil angeführten Gründen unwirksam sein muss.

Ersetzt man im Morphin das Phenol-Hydroxyl durch die Aethylgruppe oder vertauscht man im Codein den Methylrest durch einen Aethylrest, so gelangt man zum Aethylmorphin, einem schon von Bochefontaine, später von Stockmann und Dott studirten Körper.

Ersterer bezeichnete die Wirkung dieser Substanz als strychninähnlich, aber er gebrauchte so grosse Dosen, dass er den vorhergehenden narkotischen Effekt nicht erzielte. Das Aethylmorphin hat nach Stockmann und Dott eine ganz ähnliche Wirkung wie das Codein und auch dieselbe letale Dosis.

Amylmorphin macht dieselbe physiologische Wirkung.

Dieser Gruppe reiht sich seiner Konstitution und seinen Wirkungen nach das Benzylmorphin an, in welchem das eine Hydroxyl durch die Benzylgruppe geschlossen ist, also ein Codein der aromatischen Reihe, welches sich in seinen später zu besprechenden Eigenschaften an die Codeingruppe völlig anreiht.

In allen diesen Körpern ist der Wasserstoff im Phenol-Hydroxyl des Morphins durch eine aliphatische oder aromatische Alkylgruppe ersetzt. Diese Substitution erzielt eine ganz ähnliche Wirkung und es macht keine Differenz, welche Radikale eingeführt werden, so lange sie dasselbe Wasserstoffatom ersetzen; die Differenz, die man in den Wirkungen sieht, ist mehr quantitativ, als qualitativ. Bei allen ist die narkotische Wirkung des Morphins sehr verringert. Die tetanische Wirkung und die Wirkung auf die motorischen Nerven ist erhöht, ferner ist die Giftigkeit erheblich dem Morphin gegenüber angestiegen.

Die Einwirkung auf das Gehirn (Narkose) fehlt diesen Körpern nicht vollständig, sondern sie ist nur wesentlich unterdrückt und kommt den anderen Wirkungen gegenüber nicht recht zur Geltung. Es bedingt also nicht der Eintritt einer neuen wirksamen Gruppe die veränderte Wirkung, sondern vielmehr wird durch Verdecken des Verankerungspunktes für das Gehirn eine andere, dem Morphin eigenthümliche, aber wegen der Gehirneinwirkung nicht oder wenig zur Geltung kommende Wirkung entwickelt. Ein Beweis hierfür ist, dass es ziemlich gleichgiltig ist, welcher Alkylrest eintritt, ferner, dass auch Morphinderivate, in denen der Hydroxylwasserstoff durch Säureradikale ersetzt ist, Wirkungen zeigen, welche sich denen der Codeingruppe nähern.

Stockmann und Dott haben folgende Körper dieser Gruppe untersucht und dargestellt:

Monoacetylmorphin. Beim Frosch zeigt diese Substanz ähnliche Wirkungen, wie das Codein. Beim Kaninchen machen sehr kleine Dosen schon Narkose, grössere Dosen Tetanus (Wirkung der Codeingruppe).

Diacetylmorphin, in welchem beide Hydroxyle durch Acetylgruppen geschlossen sind, zeigt eine ganz ähnliche Wirkung wie das Monoacetylmorphin.

Benzoylmorphin wirkt ganz identisch mit dem Monoacetylmorphin. Das Dibenzoylmorphin ist eine sehr unbeständige Substanz, welche aber in ihrer Wirkung vom Monobenzoylmorphin nicht zu differiren scheint.

Diese vier durch Eintritt von aliphatischen oder aromatischen Säureradikalen veränderten Morphine haben, ähnlich wie die eigentlichen Codeine (Morphine mit Alkylgruppen im Hydroxyl), eine bedeutende tetanisirende Wirkung, während ihre narkotischen Eigenschaften, obgleich nach kleinen Dosen sichtbar, niemals so tiefe Wirkungen ausüben wie beim Morphin. Eine Erhöhung der Dosis führt, anstatt die Narkose zu vertiefen, zu tetanischen Symptomen. Die deprimirende Wirkung von kleinen Dosen auf das Rückenmark und besonders auf das Respirationscentrum ist viel grösser als die des Morphins. Mit dem Codein verglichen, bringen sie einen gleichen narkotischen Effekt mit ein Zehntel der Dosis zusammen, während eine dreimal so grosse Dosis notwendig ist, um Tetanus hervorzurufen. Ihre deprimirende Wirkung auf die motorischen Nerven ist ungefähr die gleiche.

Diese Substitutionsprodukte mit sauren Radikalen gehören sicher ihrer Wirkung nach zur Codeingruppe. Es scheint im wesentlichen ganz indifferent zu sein, was in die Hydroxyle eingeführt wurde, ob saure oder alkoholische, aliphatische oder aromatische Reste und ob einer oder beide Hydroxylwasserstoffe ersetzt werden.

Das wesentliche der Veränderung ist eben nur die Verdeckung eines Verankerungspunktes für ein bestimmtes Organ, da ja am Morphinmolekül selbst gar nichts verändert wurde und gleichsam eine aussen liegende Gruppe verdeckt wird. Hierbei muss aber in Betracht gezogen werden, dass der Organismus leichter saure Reste, wie Alkylgruppen abzusprengen vermag, so dass es bei ersteren leichter zur Restitution der Wirkung des Grundalkaloids kommen kann.

Auch wenn man in das eine Morphinhydroxyl anorganische Säurereste einführt, erhält man Substanzen, welche im Sinne der Codeingruppe wirken.

Morphinätherschwefelsäure und Nitrosomorphin zeigen ebenfalls, wenn auch erst in grossen Dosen Codeinwirkung, so dass auch die Einführung der Radikale NO und HSO_3 die Wirkung des Morphins in derselben Weise ändert, wie die Einführung eines organischen Säure- oder Alkylradikals.

Diese seit längerer Zeit bekannten Substanzen haben mit Ausnahme des Codeins keine besondere Beachtung gefunden, in letzter Zeit wurden sie gleichsam neu entdeckt, einige von ihnen mit relativ grossem Erfolge in den Arzneischatz eingeführt. Die physiologische Wirkung, welche sie diesem Erfolg gegenüber dem Morphin verdanken, ist die sedative Wirkung, die Herabsetzung der Reizbarkeit der Luftwege und ihr günstiger Einfluss auf die Respiration.

Dem bis vor kurzer Zeit souveränen Hustenmittel Morphin treten nun eine Reihe von Derivaten desselben als Konkurrenten gegenüber, welchen die stark narkotischen Eigenschaften der Muttersubstanz fehlen, welche keine Euphorie hervorrufen und daher keine Angewöhnung an das Mittel im Gefolge haben. Die Vermeidung von einigen nachtheiligen Wirkungen des Morphins bei Anwendung in der Therapie der Respirationsorgane wird sich aus dem Folgenden ergeben.

Morphin setzt die Erregbarkeit des Athmungscentrums herab, verlangsamt die Athmung und vermindert die Athemgrösse, d. i. die in der Zeiteinheit ausgeathmete Luftmenge.

Die Wirkungen der einzelnen Morphinderivate werden wir im folgenden besprechen.

Codein. Dieses Alkaloid kommt in kleinen Mengen im Opium vor, wird aber der Hauptmenge nach synthetisch aus dem Morphin dargestellt, ebenso wie die anderen Alkyläther des Morphins. Mit dem steigenden Bedürfnisse nach diesen Morphinäthern hat sich das Interesse der Synthetiker den Darstellungen dieser Körper zugewendet und uns eine Reihe von Methoden und neuen Derivaten gebracht.

Das Bestreben neue Methoden zur Darstellung der Alkyläther des Morphins zu finden, war um so grösser, weil das Codein aus dem Opium keineswegs den Bedarf deckte und anderseits die üblichen Alkylirungsmethoden eine schlechte Ausbeute gaben und so das Codein vertheuerten.

Knoll stellte im Grossen Codein und Aethylmorphin (Codäthylin) durch Kochen von Morphin, beziehungsweise Morphinalkali mit methyl- oder äthylschwefelsaurem Salz in alkoholischer Lösung dar.

Weiter wurde Codein dargestellt durch Einwirkung von Jodmethyl und Natriumalkoholat auf Morphin.

Mering wurde in Amerika ein Verfahren zur Darstellung von Aethylmorphin durch Einwirkung von Aethylbromid auf eine alkalische Morphinlösung geschützt.

Es wurden auch Versuche gemacht das Pöchmann'sche Methylirungsverfahren für die Gewinnung des Codeins zu verwerthen.

Man lässt hierbei zu einer kalt gehaltenen ätherischen Diazomethanlösung eine alkoholische Morphinlösung zufliessen. Man kann auch in der Weise vorgehen, dass man Diazomethan in statu nascendi auf Morphin einwirken lässt, indem man z. B. alkoholisches Kali zu einem Gemisch von Morphin und Nitrosomethylurethan zugiebt. Mit grösserem Vortheil arbeitet man in wässeriger Lösung und mit Morphinalkali, welches ja wasserlöslich ist. Man setzt zu einer Morphinlösung in Lauge in kleinen Portionen eine ätherische Diazomethanlösung unter fortwährendem Schütteln. Das Reaktionsprodukt wird mit Benzol extrahirt, in welches Codein übergeht. Auch bei dieser Modification kann man statt Diazomethan Nitrosomethylurethan verwenden. Diese Verfahren scheinen aber in der Praxis nicht angewendet zu werden, insbesondere die auf dem Pöchmann'schen Methylirungsverfahren beruhenden. Alle angeführten Verfahren haben die Schattenseite der schlechten Ausbeute.

Mering hat das Peronin (salzsaurer Benzyläther des Morphins) $C_{17}H_{18}(C_6H_5.CH_2)NO_3.HCl+H_2O$ durch Einwirkung von Natriumäthylat und Benzylchlorid in alkoholischer Lösung auf Morphin erhalten.

In letzter Zeit wurden der Firma Merck Verfahren geschützt, welche die Darstellung der Alkyläther des Morphins mit guten Ausbeuten gestatten.

Diese Verfahren beruhen darauf, dass die neutralen Alkyläther der anorganischen Säuren leicht eine Alkylgruppe abgeben.

Es wird Morphin in alkoholischer Lösung mit Natrium und Dimethylsulfat $SO_2{<}^{OCH_3}_{OCH_3}$ (Diaethylsulfat) versetzt und geschüttelt. Man kann ausser den neutralen Schwefelsäureestern auch die neutralen Phosphorsäureester verwenden, ebenso die Ester der einbasischen Salpetersäure, Methyl und Aethylnitrat. Hingegen gelangt man bei Anwendung der sauren Ester der Schwefel- und Phosphorsäure nicht zum Ziele.

Die Karbonsäureester des Morphins sind sehr schlecht haltbar. Hingegen sind ihre Acidylverbindungen sehr stabil. Man stellt sie nach dem Merck'schen Patente durch Einwirkung von Chlorkohlensäureester und Alkali auf die Acidylverbindungen des Morphins (Acetyl-Propionylmorphin) dar. Man suspendirt hierbei Acidylmorphin in Benzol und schüttelt in kleinen Portionen Alkali zusetzend mit Chlorkohlensäureäther.

Die sehr labilen Morphinkarbonsäureäther wurden durch Einwirkung von Chlorkohlensäuremethyläther auf eine absolut alkoholische Morphinlösung bei Gegenwart von Alkali erhalten, man neutralisirt mit Schwefelsäure, befreit vom Alkohol, löst in Wasser, übersättigt mit Alkali und schüttelt mit Benzol aus.

Ueber die verschiedenen Acidyl- und Alkylderivate des Morphins, welche theoretisch alle auf demselben Grundprincipe (Ersatz der Hydroxyle durch Säurereste und Alkylreste) beruhen, liegt nunmehr eine Reihe experimenteller Arbeiten, sowie therapeutischer Versuche vor, welche zeigen, dass hier trotz der grossen Verwandtschaft in den Wirkungen doch gewisse, wenn auch nicht grundlegende Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Gliedern bestehen.

Aus diesen Versuchen sieht man auch, wie die Ergebnisse der experimentellen Prüfung am Thiere nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind. Während Codein für Kaninchen viel giftiger ist als Morphin, kann der Mensch eine zehn- bis zwanzigfache Dosis des Codeins gegenüber dem Morphin vertragen.

Mering hat eine grosse Reihe von Morphinderivaten auf ihre physiologische Wirkung geprüft.

Kohlensäuremorphinester, dargestellt durch die Einwirkung von Phosgengas auf Morphin, unterscheidet sich in seinen Wirkungen am Menschen vom Morphin nicht.

Die Morphinkohlensäurealkylester haben im frischen Zustande geprüft stärkere narkotische Effekte, als das Morphin. Aber sie zeigen sonst keine Vorzüge. Es wurden untersucht

Morphinkohlensäuremethylester
Morphinkohlensäureäthylester
Morphinkohlensäurepropylester
Morphinkohlensäureamylester.

Doch ist der Unterschied in der Wirkung nicht so erheblich, dass einer dieser Körper, insbesondere die Aethylverbindung, von praktischer Bedeutung wäre.

Hingegen sind diese Verbindungen ausnahmslos sehr labil, so dass sie schon beim blossen Stehen sich in Morphin, Kohlensäure und Alkohol zerlegen, daher ist ihre Wirkung doch eigentlich als reine Morphinwirkung mit konkurrirender Wirkung des Alkohols anzusehen. Die Beziehungen zur Codeingruppe dürften wohl äusserst locker sein. Der stabilere Acetylmorphinkohlensäurcäthylester scheint weniger Nebenwirkungen zu zeigen, als Morphin.

Anilidokohlensäuremorphinester (dargestellt durch Einwirkung von Karbanil [Phenylcyanat] auf Morphin) ist stark narkotisch, aber für die Therapie nicht besonders geeignet.

Auch Mering untersuchte die von Stockmann und Dott zuerst geprüfte Morphingruppe, bei welcher beide Hydroxylgruppen durch Säureradikale ersetzt sind. Dargestellt wurden

Diacetylmorphin
Dipropionylmorphin
Diisobutyrylmorphin
Divalerylmorphin

Die narkotische Wirkung dieser Verbindungen ist bei Hunden stärker ausgeprägt als beim Codein, die tetanische stärker als beim Morphin, was mit den Resultaten von Stockmann und Dott übereinstimmt.

Bei klinischen Versuchen zeigte es sich, dass diese Körper eine dem Morphin ähnliche, aber schwächere Wirkung zeigen; sie setzen die Reflexerregbarkeit herab und beseitigen Hustenreiz, gegen Schmerzen sind sie aber weit weniger wirksam als Morphin.

Diejenigen Morphinderivate, in denen nur der Wasserstoff des Alkoholhydroxyls durch Säure ersetzt ist, wie Monoacetylmorphin, Monopropionylmorphin und Monobenzoylmorphin, nähern sich nach Mering bei Säugethieren in ihrer Wirkung sehr dem Morphin. Die tetanische Wirkung ist geringer, wie bei den diacidylirten Derivaten, hingegen ist die hypnotische und schmerzstillende Wirkung entschieden mehr entwickelt. Die diacidylirten Derivate sind ferner viel giftiger als die monoacidylirten.

Nach den Mering'schen Versuchen verdienen von allen Morphinderivaten, die er geprüft hat, die grösste Bedeutung die Körper der eigentlichen Codeingruppe, die Morphinäther, in denen der Wasserstoff des Phenolhydroxyls durch ein Alkoholradikal aus der aliphatischen oder aromatischen Reihe ersetzt ist.

Es wurden untersucht die höheren Homologen des Codeins und zwar: Aethylmorphin, Propylmorphin, Isobutylmorphin und Amylmorphin.

Das salzsaure Salz des Aethylmorphins allein bietet eine geringe Abweichung von den übrigen Aethern des Morphins, welche sich vom Codein in ihrer Wirkung nicht unterscheiden. Seine Wirkung ist etwas länger und etwas stärker, als die Codeinwirkung. Es ist nach Mering ein vortreffliches Mittel zur Bekämpfung des Hustenreizes. Erfahrungsgemäss wirken Substanzen, in denen Aethylgruppen statt der Methylgruppen eingeführt sind, in mancher Richtung besser und stärker als die Methylderivate.

Die höheren Homologen des Codeins mit Ausnahme der Aethylverbindung wirken nennenswert schwächer, wenn auch physiologisch in ganz gleicher Weise, wie Codein.

Aethylenmorphin, durch Einwirkung von Aethylenbromid auf Morphinnatrium gewonnen, ist für Frösche ungemein giftig, für Säugethiere von sehr geringer Wirkung, das Allgemeinbefinden ändert sich selbst bei grossen Dosen nicht. Es macht weder eine narkotische Wirkung noch steigert es die Reflexerregbarkeit. Auf den Hustenreiz wirkt es gar nicht ein.

Dieses Verhalten ist jedenfalls als höchst merkwürdig zu bezeichnen und dürfte nicht leicht mit den sonst bekannten Thatsachen zu erklären sein, es sei denn, man würde annehmen, dass durch den gleichzeitigen festen Verschluss beider Hydroxyle durch die Aethylengruppe die Verankerungspunkte für den Organismus überhaupt vernichtet sind, was jedoch mit der starken Wirkung der diacidylirten Morphinderivate, welche sogar stark giftig sind, nicht übereinstimmt. Freilich ist bei letzteren Derivaten, die eine Säuregruppe nur sehr locker befestigt und spaltet sich leicht ab. Dieser völlige Verschluss durch die Aethylengruppe und die daraus resultirende Unwirksamkeit hat wohl eine Analogie in dem Verhalten des Brenzcatechins, des Guajakols und des Veratrols.

Durch Ersatz des einen Hydroxyls im Brenzcatechin durch eine Methoxylgruppe erhält man das Guajacol, welches ebenfalls die Reflexerregbarkeit erhöht. Ersetzt man auch das zweite Hydroxyl durch eine Methoxylgruppe, so erhält man das ganz unwirksame und ungiftige Veratrol. Ersetzt man hingegen das Hydroxyl durch eine Säuregruppe, so behält der Körper seine Wirksamkeit, da sich die Säureradikale im Organismus leicht abspalten lassen.

Eine andere Erklärung glauben wir nicht mit dem vorliegenden Thatsachenmaterial in Uebereinstimmung bringen zu können.

Hingegen ist das dem Morphin nahe verwandte Thebain, welches nur Methoxylgruppen trägt und keine freien Hydroxyle besitzt, von starker tetanisirender Giftwirkung.

Die aromatischen Aether des Morphins, Benzylmorphin und Tolylmorphin wirken ganz ähnlich, wie das Codein, sind aber wegen ihrer schweren Löslichkeit und des brennenden Geschmackes nicht gut zu verwenden.

Aus der ganzen untersuchten Gruppe empfahl Mering besonders das Dionin, das chlorwasserstoffsaure Aethylmorphin, vor allem als Hustenmittel und Ersatz des Codeins. Das Dionin hat hierbei den Vorzug, dass es ausser dem phosphorsauren Codein, das löslichste unter allen Morphinderivaten und auch weit löslicher als irgend ein Morphinsalz ist, so dass es sich aus diesem Grunde für Injektionen besonders eignet.

Während nun Mering nur in der eigentlichen Codeingruppe (in den Alkyläthern des Morphins) ein Morphinersatzmittel von grossem therapeutischen Werthe finden konnte, kam ziemlich gleichzeitig von anderer Seite (Dreser) die Empfehlung des Diacetylmorphins, welches ja ebenfalls den Chemikern und Pharmakologen längst bekannt war, als Hustenmittel. Ueber den Werth dieses Körpers hat sich, wenngleich sowohl Heroin als auch Dionin von den Praktikern warm empfohlen wurden, unter den Pharmakologen eine heftige Fehde entsponnen.

Nach Dreser hat der Diessigsäureester des Morphins eine sedirende Wirkung auf die Athmung, welche intensiver ist, als beim Morphin selbst. Heroin wirkt nach ihm auch stärker, wie Codein. Es übt eine deutlich nachweisbare beruhigende Wirkung auf die Athmung aus, die Athemfrequenz wird gemindert, der Hustenreiz beseitigt, zugleich macht sich eine allgemein narkotische Wirkung geltend. Eine erheblich schmerzlindernde Wirkung kommt diesem Mittel nicht zu.

Harnack warf jedoch gegen die Anwendung dieses Körpers in der Therapie ein, dass es stark giftig ist, die Athmung in hohem und bedenklichem Grade schwächt und auch beim Menschen ungleich giftiger und gefährlicher wirkt, wie Morphin.

Von principieller Bedeutung ist der Vorwurf, den Harnack gegen Dreser richtet, dass letzterer bei Empfehlung dieses Körpers die fundamentale Thatsache zu wenig beachtet hat, dass gewisse Körper (organische

Basen) durch Substituirung mit Säureresten, speciell auch durch Acetylirung, zu viel giftigeren Produkten werden können, als es die ursprünglichen Basen selbst sind. Es sei jetzt in der chemischen Technik eine gewisse Neigung alles zu acetyliren. Beim Anilin und Amidophenol gelangt man wohl durch Acetylirung zu weniger giftigen Produkten. Nach Harnack scheint dieses für die Basen aus isocyklischen Verbindungen im allgemeinen zu gelten, aber die Basen, denen heterocyklische Verbindungen zu Grunde liegen und deren Derivate einen grossen Theil der natürlichen Alkaloide ausmachen, verhalten sich anders. Sind doch viele Alkaloide selbst Säuresubstitutionsprodukte einfacherer Basen, welche letzteren an Giftigkeit hinter jenen weit zurückstehen. Atropin, Scopolamin und Homatropin sind ungleich giftiger als Tropin, Cocain giftiger als Ecgonin und bei der künstlichen Substituirung der einfacheren Basen mit Säureresten scheint gerade die Acetylirung besonders stark wirksame Produkte zu geben: so übertrifft nach Gottlieb Acetyltropin verschiedene andere homologe Tropinderivate an Giftigkeit erheblich.

Wenn wir auch in dem speciellen Falle die Anschauungen Harnack's völlig theilen, glauben wir nicht, dass es für den Acetylirungseffekt von Relevanz sei, ob die Base isocyklischer oder heterocyklischer Natur ist, sondern: die Acetylirung ist nur dann eine Entgiftung, wenn sie Wasserstoffe einer Amidogruppe ersetzt, wenn die Acetylgruppen aber Hydroxylwasserstoffe von Basen ersetzen, so entstehen sehr häufig weit giftigere Körper. Wenn man auch alle angeführten Beispiele betrachtet, so wird man sehen, wie diese Anschauung mit den vorliegenden Thatsachen stimmt. Besonders klar wird die ungeheure Zunahme der Giftigkeit durch Einführung eines Acetylrestes in ein Hydroxyl einer Base beim schon oben erwähnten Aconitin, wo ein fast ganz ungiftiger Körper durch Ersatz eines Hydroxyls durch den Essigsäurerest sich in ein äusserst heftiges Gift verwandelt, während die weitere Acetylirung der Hydroxyle höchstens den Effekt hat, die Monoacetylverbindung in ihrer Wirkung abzuschwächen.

Winternitz resumirt nach vergleichenden Versuchen an Menschen den Unterschied zwischen der eigentlichen Codeinreihe (Morphinäther) und den acetylirten Morphinderivaten dahin, dass Codein und Dionin die Athmung des Menschen so gut wie unbeeinflusst lassen, Heroin (Diacetylmorphin) und Monoacetylmorphin eine erhebliche Beschränkung der Athmung und der Erregbarkeit des Athemcentrums herbeiführen. Die Einführung von Alkylgruppen schwächt also die physiologische Wirkung des Morphins auch in Bezug auf die Athmung ab, während

die Substituirung mit Säureresten eine wesentliche Verstärkung der Athemwirkung des Morphins zur Folge hat.

Von anderen Morphinderivaten, welche wohl nicht von praktischem Interesse sind, aber doch einiges Licht auf den Zusammenhang zwischen Konstitution und Wirkung bei diesem praktisch wichtigen, ja in seinen Wirkungen wohl einzig dastehenden Mittel wirft, wollen wir noch folgende erwähnen.

Dass durch Verschluss der Hydroxylgruppe im Morphin die narkotische Wirkung dieser Substanz unmöglich gemacht wird, lässt sich auch aus den Beobachtungen von Schryver und Lees deduciren. Die alkoholische Hydroxylgruppe im Morphin ist leicht substituirbar, so dass diese Forscher Derivate des Morphins durch Einwirkung von Phosphortrichlorid etc. erhalten haben. So wurden gewonnen Chloromorphid $C_{17}H_{18}O_2NCl$, Bromomorphid. Aus Chloromorphid entsteht mit Zinn und Salzsäure Desoxymorphinhydrochlorid $2(C_{17}H_{19}O_2NCl), 3H_2O$. Durch Erhitzen des Bromomorphids mit Wasser erhält man das bromwasserstoffsaure Salz einer dem Morphin isomeren Base, Isomorphin benannt. Chloromorphid, Bromomorphid, Desoxymorphin und Isomorphin sind sämmtlich frei von narkotischer Wirkung.

Methylmorphiumchlorid (die Ammoniumbase) wird durch Anlagerung von Methylchlorid dargestellt. Brown und Fraser behaupten, dass diese Substanz keine krampferregenden Wirkungen habe, aber hypnotische; sie glauben, dass die wichtigste Wirkung dieses Körpers in der Paralyse der motorischen Nervenendigungen besteht und dass diese die Ursache der allgemeinen Paralyse ist. Stockmann und Dott stimmen mit ihnen darin überein, dass die Morphiumammoniumbase die narkotische Wirkung des Morphins hat, aber sie finden auch, dass ihm die tetanisirende Eigenschaft in sehr bemerkenswerthem Grade zukommt. Brown und Fraser führten aus, dass die Wirkung auf die motorischen Nerven eine stark lähmende ist, aber Stockmann und Dott zeigten, dass die Paralyse der motorischen Nerven den Tetanus verschleiert. Die letale Dosis für Kaninchen ist ungefähr dieselbe wie für Morphin, aber der Tod ist durch Asphyxie infolge von Paralyse der motorischen Nervenendigungen und nicht des respiratorischen Centrums, wie beim Morphin, verursacht.

Methylcodejumsulfat (Ammoniumbase des Codeins). Brown und Fraser konnten keinen hypnotischen Effekt sehen und statt Krämpfen erhielten sie Paralyse, aber ihre Dosirung war eine zu hohe. Codein wirkt auf Gehirn und Rückenmark und äussert eine deprimirende Wirkung auf die motorischen Nerven. Beim Methylcodejum ist die

letztere Wirkung sehr erhöht, während die Wirkung auf das Rückenmark ebenfalls erhöht ist, auf das Gehirn aber stark herabgemindert, Reflexerhöhung kommt bei kleinen Dosen auch vor. Man kann Experimente mit Tetanus erzeugen, Narkose kann man mit grossen Dosen zuwege bringen.

Bei diesen beiden Additionsprodukten sind durch die chemische Veränderung die Wirkungen des Morphins oder Codeins nicht tief alterirt. Die paralysirende Wirkung auf die motorischen Nerven ist beträchtlich erhöht und die narkotische Wirkung gemindert, aber qualitativ bleiben die Effekte auf den thierischen Organismus ähnlich denen des Morphins und Codeins; auch hier ist nur ein Radikal addirt und obgleich die Addition die quantitative Wirkung auf die verschiedenen Theile des Nervensystems geändert hat, so bleibt die qualitative Wirkung unberührt.

Trichloromorphid $C_{17}H_{16}Cl_3NO$. Hier sind beide Hydroxyle und noch ein Wasserstoff durch drei Chloratome ersetzt. Dieses Alkaloid wirkt auf das Centralnervensystem in erster Linie und verursacht Depression, auf welche Tetanus folgt. In kleinen Dosen hat es eine paralysirende Wirkung auf die motorischen Nerven, welche den Tetanus verschleiert, es hat auch eine leichte Muskelgiftwirkung. Auch andere von Stockmann und Dott untersuchten Chlorderivate zeigten alle die charakteristische Morphinwirkung.

Im Chlorocodit $C_{18}H_{20}ClNO_2$ ist die Hydroxylgruppe im Codein durch Chlor ersetzt. Es hat Codeinwirkung, wirkt aber stärker auf die motorischen Nerven und ist überdies ein Muskelgift, die Muskelschwäche ist bemerkenswert und die Narkose fast Null. Diese Chlorderivate behalten die charakteristischen Wirkungen der Morphingruppe auf das Centralnervensystem, sie wirken mehr oder weniger energisch als Muskelgifte, indem sie bald die kontraktive Kraft der willkürlichen Muskel zerstören. Chlor ist, wie bekannt, ein starkes Muskelgift und seine Einführung in andere Gruppen z. B. in Chloroform, macht diese Körper zu so bemerkenswerthen Lähmungsmitteln für Muskelgewebe. Leicht geschieht dasselbe im Morphinmolekül.

Methocodein. In diesem Körper sind zwei Methylmoleküle, eines ersetzt Hydroxylwasserstoff, während eines in den Kern eingeführt ist. Diese chemische Veränderung verändert die Wirkung völlig, so dass man gar keine Aehnlichkeit finden kann, weder Narkose, noch Tetanus, die Symptome resultiren von der Vergiftung der willkürlichen Muskeln und in geringerer Ausdehnung von Rückenmarksdepression. Der Harn war immer tiefgrün, da die Substanz im Blute eine Veränderung erleidet. Apomorphin ändert sich ja auch in eine grüne Substanz und

ist auch ein Muskelgift, aber Methocodein hat keine Brechwirkung. Harnack hat ausgeführt, dass Apomorphin wesentlich ein Muskelgift ist und dass das Erbrechen accidentell sei. Stockmann und Dott vermuthen, dass beide Körper eine ähnliche Konstitution haben.

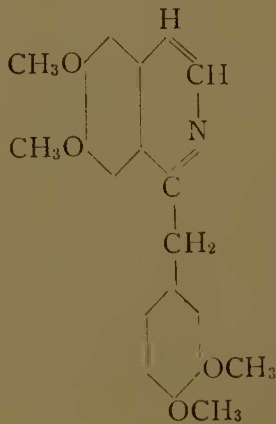
Man sieht, dass die Resultate der älteren Untersuchungen von Stockmann und Dott mit den neueren von Schryver und Lees nicht übereinstimmen. Wahrscheinlich wurde mit chemisch verschiedenen Substanzen gearbeitet.

Desoxymorphin ($C_{17}H_{19}NO_2$), Desoxycodein ($C_{18}H_{21}NO_2$), Bromotetramorphin ($C_{68}H_{75}BrN_4O_{12}$), Bromotetracodein und Chlorotetracodein. Bei diesen Körpern fand Forster, dass sie dieselbe Wirkung haben wie Morphin und Codein. Stocker fand dasselbe für Di-, Tri- und Tetracodein. Es scheint nach Stockmann und Dott sicher zu sein, dass, solange die chemischen Veränderungen auf das, was man die aussenliegenden Gruppen des Moleküls nennen kann, restringirt sind, nur sehr geringe Veränderung in der physiologischen Wirkung auftreten. Die Veränderung, welche Platz greift, hängt nicht so sehr von der Natur des substituirten Körpers ab, als von dem Theile des Moleküls, welches substituirt ist. Wenn aber im Kern des Moleküls eine Veränderung gesetzt wird, dann ist die Wirkung stark verändert.

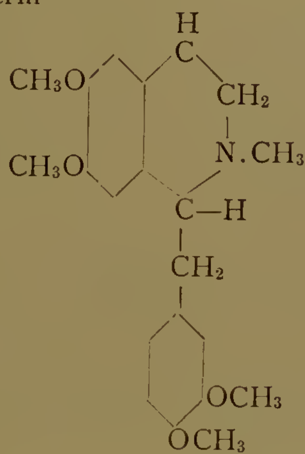
Ein noch klareres Bild über die Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung des Morphins erhalten wir, wenn wir die anderen im Opium enthaltenen Alkaloide, soweit deren Konstitution und deren physiologische Wirkung bekannt ist, besprechen.

Das Papaverin zeichnet sich nach Albers durch eine ungemeine Steigerung der Empfindlichkeit aus, sonst ist es nur noch schwach narkotisch wirkend.

Die Konstitution dieses Opiumalkaloids hat Goldschmied völlig aufgeklärt und lässt sie sich in folgender Formel darstellen.



Verwandelt man nun das Papaverin in das entsprechende Chlormethylat und reduciert dieses mit Zinn und Salzsäure, so erhält man n-Methyltetrahydropapaverin



welches racemisch ist und sich durch Chinasäure in zwei aktive Komponenten zerlegen lässt. Die rechtsdrehende ist mit dem Laudanosin aus dem Opium identisch.

Die Base ist also am Stickstoff methylirt und hydrirt. Dadurch ist sie ausserordentlich giftig geworden und nähert sich durch ihre konvulsivische Wirkung dem Thebain und Strychnin, sie besitzt keine wahrnehmbare narkotische Wirkung.

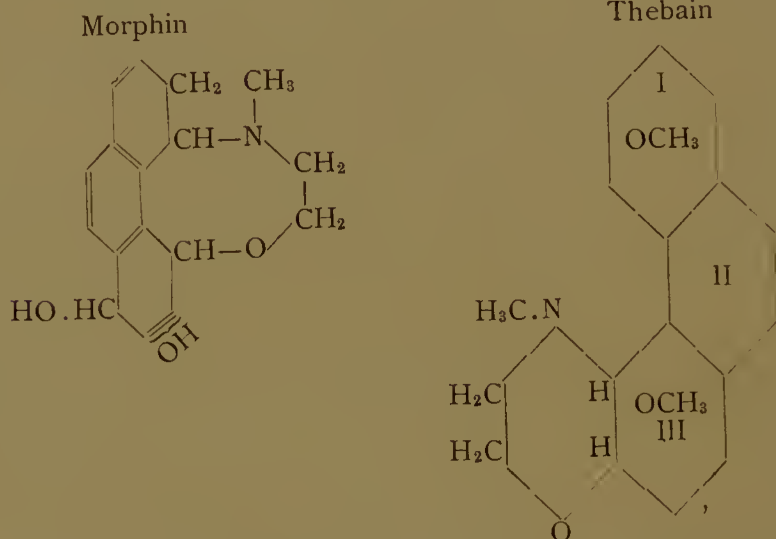
Nach den Untersuchungen von Claude Bernard rangiren die Opiumbasen in folgender Weise in Bezug auf ihre Konvulsionen erregende Wirkung. 1) Thebain. 2) Papaverin. 3) Narkotin. 4) Codein. 5) Morphin. Das Laudanosin steht also in dieser Hinsicht zwischen Thebain und Papaverin. Es ist also durch die Hydrirung und die Methylirung am Stickstoff die Wirkungsweise nicht verändert, sondern nur erheblich verstärkt, daher erscheint die schwach narkotische Wirkung des Papaverins in dieser als krampferregendes Mittel stärker wirkenden Verbindung nunmehr völlig verdeckt. Man ersieht beim Papaverin und beim Laudanosin leicht aus der Formel, dass alle Hydroxyle durch Alkylgruppen geschützt erscheinen, so dass der krampferregende Komplex, dessen angreifende Gruppe für das Rückenmark uns leider unbekannt, zur vollen Geltung kommen kann, da kein freies Hydroxyl vorhanden, welches chemische Beziehungen zum Gehirn herstellen würde.

Von besonderem Interesse erscheinen für die Frage, die wir besprechen, die neuesten Untersuchungen über die Konstitution des Thebains.

Von allen Opiumalkaloiden ist Thebain, wie schon Claude Bernard gezeigt hat, das am stärksten krampferregende, dagegen steigert Thebain nicht die Empfindlichkeit in gleichem Maasse, wie Morphin und Codein, weshalb auch die Erschöpfung nicht so rasch eintritt und die Vergiftung mit Thebain langsamer verläuft. Nach Stockmann und Dott macht Thebain in kleinen Dosen narkotische Wirkung, sonst ist es mit dem Strychnin fast ganz identisch. Es ist nach Bernard als das giftigste Opiumalkaloid zu betrachten.

Die Untersuchungen von Martin Freund haben es in der letzten Zeit sicher gemacht, dass dem Thebain, welches sich vom Morphin durch den Mehrgehalt an zwei Methoxylgruppen und ferner um zwei Wasserstoffe, vom Codein nur durch den Mehrgehalt an einer Methoxylgruppe und zwei Wasserstoffe unterscheidet, thatsächlich noch grössere Verschiedenheit in Bezug auf den Aufbau des Moleküls dem Morphin gegenüber zukommen.

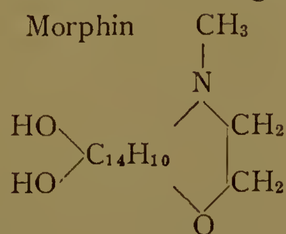
Vergleicht man die Morphinformel, welche wir früher besprochen, mit der Freund'schen Thebainformel

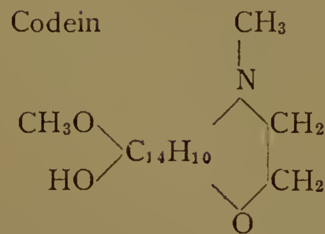


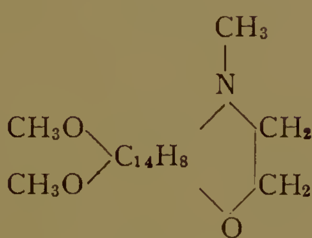
so sieht man, dass trotz der grossen Verwandtschaft beider Körper auch wesentliche Unterschiede sich nicht verkennen lassen, welche sich auch in der grossen Verschiedenheit der Wirkungen des Thebains und seines Abbauproduktes äussern.

Morphin, Codein und Thebain sind alle drei Phenanthrenderivate. Thebain ist von einem dihydrirten, die beiden andern Alkaloide von einem tetrahydrirten Kohlenwasserstoff abzuleiten, in welchen

unter Bildung des Morpholinringes der Rest des Methyloxäthylamins $CH_3—\overset{|}{N}.CH_2.CH_2.\overset{|}{O}$ eingetreten ist.







Der Abbau des Thebains zum Pyren



durch das Thebenin hindurch beweist, dass im Thebain der Morpholinring am Benzolkern III des Phenathrens angegliedert ist.

Beim Morphin sind an der Bildung des Morpholinringes die Benzolkerne I und III betheiligt.

Beim Thebain sind die beiden Methoxyle auf Kern I und III des Phenanthrenkomplexes vertheilt, was daraus hervorgeht, dass man durch Oxydation des Thebaolchinons zur o-Methoxylphtalsäure gelangt



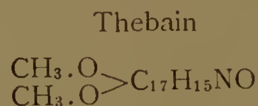
Im Morphin hingegen haften die beiden Hydroxyle in einem Kern und zwar beide in III, wie Vongerichten gezeigt hat.

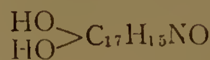
Auch in der Vertheilung des additionellen Wasserstoffes liegt eine Differenz zwischen Thebain und Morphin.

Wenn man Thebain mit starker Salzsäure behandelt, so erhält man einen Körper, welcher nach Ansicht von Howard und Roser als

Morphothebain aufzufassen ist, d. h. es verhält sich zum Thebain wie zu seinem Dimethyläther. Dieses Morphothebain ist nicht giftig, eine Lösung in Mengen von 0,2 g einem Meerschweinchen injicirt, blieb ganz ohne Wirkung.

Thebain Morphothebain





Aber diese Auffassung des Morphothebains erwies sich durch die Untersuchungen von Freund als unrichtig, bei der Behandlung mit starker Salzsäure wird nur eine Methoxylgruppe abgespalten, anderseits erleidet thatsächlich der Morpholinkomplex des Thebains eine Umwandlung. Diese Umwandlung des Morpholinkomplexes scheint nun die völlige Wirkungslosigkeit des Morphothebains zu bedingen, von dem wir ja, beim Festhalten an der Roser-Howard'schen Auffassung, morphinähnliche Effekte erwartet hätten. Anderseits hätte das Morpothebain, wenn nur eine Methoxylgruppe abgespalten wurde, wie Freund gezeigt, und nicht zugleich eine Umwandlung des Morpholinringes vor sich gegangen wäre, physiologische Eigenschaften, ähnlich wie das Codein zeigen müssen.

Es lässt sich also aus der vergleichenden Betrachtung dieser Substanzen sagen, dass die typische Wirkung des Morphins mit dem Vorhandensein der beiden freien Hydroxyle in benachbarter Stellung an einem Benzolring sowie mit dem Intaktsein des Morpholinkomplexes in innigem Zusammenhange steht. Aehnlich konstituirte Körper können die krampferregende Wirkung besitzen. Diese scheint nach den Erfahrungen mit Laudanosin und Papaverin keineswegs mit der Existenz des Morpholinringes im Zusammenhange zu stehen. Hingegen geht sie bei Veränderung dieses Ringes in dem Falle des Morphothebains verloren.

Das Methylthebajumsulphat (durch Addition von Methyljodid dargestellt) besitzt nach Brown und Fraser lähmende Wirkung auf motorische Nerven und seine letale Wirkung ist dem Thebain gegenüber sehr verringert. Thebain ist vielleicht 20 mal so giftig als Morphin. Aber auch die krampferregende Wirkung des Thebains ist in der Thebajumammoniumbase erhalten, wenn auch die praedominirende lähmende Wirkung sie verdeckt. Das Methylthebajum soll man nach Stockmann und Dott zur Morphingruppe rechnen, da es ein narkotisches und tetanisches Stadium zeigt, wenn auch ersteres sehr schlecht entwickelt.

Die Abspaltung von Wasser aus dem Morphin oder Codein durch Salzsäure oder Chlorzink in der Siedehitze führt zu Körpern, welche insofern von den Muttersubstanzen differiren, als ihnen die brechenerregende Wirkung des Morphins in erheblich erhöhter Weise zukommt. Ferner hat Apomorphin keine narkotische Wirkung, sondern verursacht eine hochgradige Erregung, hierauf Lähmung des Gehirns und der Matulla oblongata.

Daher ist Apomorphin $C_{17}H_{17}NO_2$ ein energisches Expectorans und ein Emeticum. Es wirkt nicht mehr narkotisch. Es enthält nur mehr ein Hydroxyl. Aehnlich verhält es sich mit dem Apocodein $C_{18}H_{19}NO_2$. Nach Murrell ist es ein Expectorans und Emeticum, wie das ihm nahestehende Apomorphin. Nach Ginard ist es für Hunde ein ausgezeichnetes Schlafmittel, wie das Codein. Bei grösserer Dosis bekommt das Thier nach dem Einschlafen Zuckungen und Krämpfe, durch welche der Schlaf alsbald verschwindet. Niemals zeigt sich aber in dieser Versuchsreihe Erbrechen. Hingegen Vermehrung der Drüsenabsonderungen des Verdauungstraktes.

Nach anderen Forschern ist Apocodein kein Brechmittel, sondern erzeugt nur übermässige Speichelsekretion und beschleunigt die Darmperistaltik, wirkt als Sedativum, das ohne vorhergehendes Excitationsstadium und ohne Uebelkeit und Erbrechen hervorzurufen, leichten vorübergehenden Schlaf erzeugt. Die Wirkung des Apocodeins und des Codeins weisen gewisse Analogien auf, doch wirkt letzteres in stärkerem Maasse hypersekretorisch und weniger beruhigend, ist ferner stärker krampferregend und im allgemeinen gefahrbringender.

Zu erwähnen ist noch das physiologische Verhalten des Methocodeins oder Methylnorphimethins



$$CH_3O\,.\,C_{10}H_5<\begin{matrix}CH(OH)\\CH\,.\,CH\end{matrix}>CH\,.\,O\,.\,CH_2\,.\,CH_2\,.\,N(CH_3)_2$$

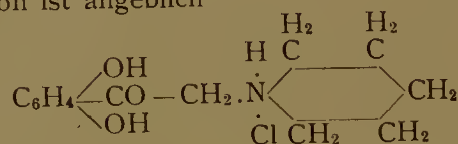
Dieses entsteht beim Kochen von Codeinmethyljodid mit Alkalien. a-Methylmorphimethin besitzt lokal geringe Reizwirkungen, resorbirt führt es zu Krämpfen, Herzverlangsamung, später Herzschwäche Athemstillstand und Tod. Es besitzt weder die schmerzstillende und schlafmachende, noch die pupillenverengernde Wirkung des Morphins, beziehungsweise Codeins, dagegen lähmt es wie Morphin das Athemcentrum, während aber Morphin Blutdruck und Herzthätigkeit nicht herabsetzt, thut dies das a-Methylmorphimethin. Das b-Methylmorphimethin wirkt ähnlich, nur schwächer als die a-Base.

Die Versuche zur Synthese des Morphins lassen sich in zwei Gruppen theilen: In Versuche, welche dem Morphin analog wirkende

Körper erzielen wollten und Versuche zur Synthese des Alkaloides selbst.

Als der roheste Versuch muss jedenfalls die Synthese des Piperidinbrenzcatechin angesehen werden, welche Sokolowski und Szmurlo ausgeführt haben, um ein Alkaloid der Morphiumgruppe zu erhalten. Die Ueberlegung, welche dieser Synthese zu Grunde zu liegen scheint, ist, wenn überhaupt eine vorhanden war, die, dass die benachbarte Stellung der Hydroxyle im Morphin nachzuahmen sei. Dann liegt aber eine grobe Verwechslung zwischen der verankernden und der wirklich wirkenden Gruppe vor.

Die Konstitution ist angeblich

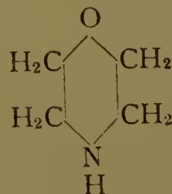


Die toxische Gabe dieser Substanz betrug einen gr. In mittleren Gaben einverleibt hat die Verbindung keinen Einfluss auf den Circulationsapparat, und zeigte gar keinen narkotischen Effekt.

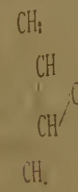
Versuche zur Synthese morphinähnlicher Körper liegen zur Zeit nur von Knorr vor, welche sich auf seine Untersuchungen über die Konstitution des Morphins stützen. Leider ist das experimentelle Material über die Wirkung dieser Substanzen noch nicht veröffentlicht.

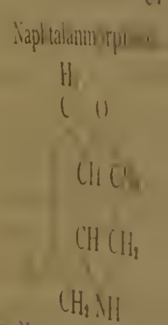
Von den synthetischen Morpholinen stehen die Naphthalanmorpholine ihrer Konstitution nach dem Morphin am nächsten. Nach der Knorr'schen Angabe sollen die physiologisch sehr wirksamen N-Alkylderivate des Naphthalanmorpholins in der Wirkung auf den menschlichen Organismus dem Morphin schon sehr ähnlich sein.

Direkt werden die Morpholine aus Dioxäthylaminen dargestellt. Sie entstehen durch direkte Wasserentziehung aus denselben, indem sich ihre Anhydride, die Morpholine bilden. Als Kondensationsmittel werden Phosphorsäure, Essigsäureanhydrid am besten aber 70% Schwefelsäure bei 100—200° angewendet. Auch die Stammsubstanz der Morpholine, das Morpholin (p-Oxazin) selbst

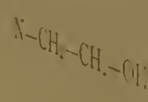


kann nach dieser Methode aus Dioxäthylamin erhalten werden.

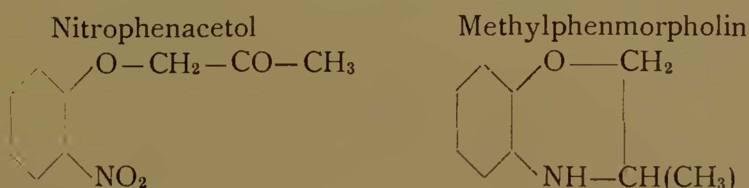




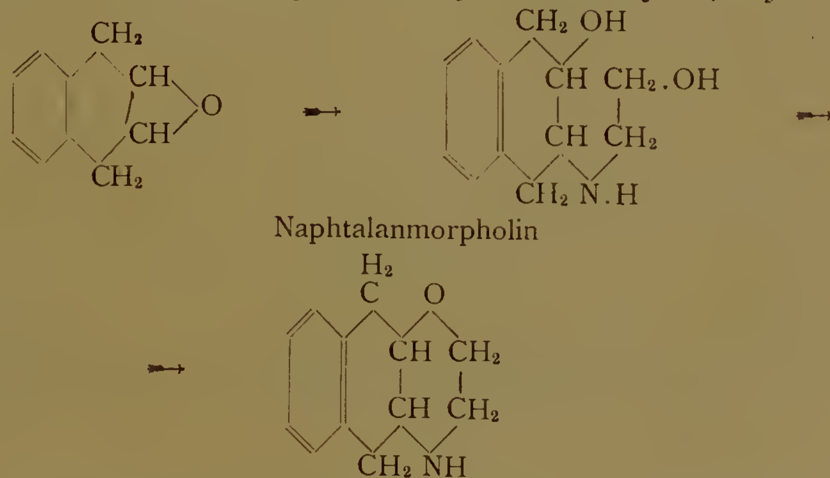




Methylphenmorpholin erhält man auf folgende Weise: Wenn man o-Nitrophenolsalze mit Monohalogenketon umsetzt, erhält man o-Nitrophenacetol, durch Reduktion dieser Verbindung kann man Methylphenmorpholin herstellen, eine Verbindung, die wegen ihrer narkotischen Wirkung wertvoll ist, wie Knorr angiebt, und der nach ihrer Entstehung die nachstehende Konstitutionsformel zuzuschreiben ist:

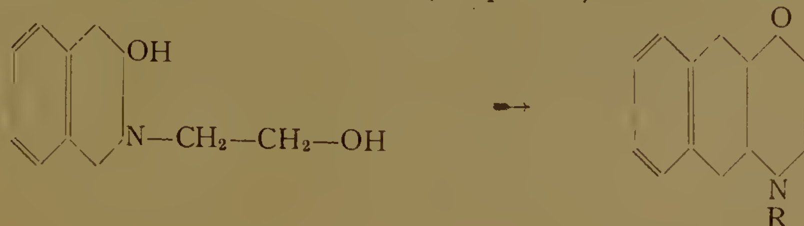


Naphthalanmorpholin, also den Körper, welcher nach Knorr von den synthetisch dargestellten Morpholinbasen dem Morphin chemisch und physiologisch am nächsten ist, konnte er aus dem von Bamberger und Lodter beschriebenen Tetrahydronaphtylenoxyd durch Anlagerung des Amidoalkohols und Behandlung des resultirenden Oxäthylamidotetrahydro-β-naphthols mit kondensirenden Mitteln darstellen.

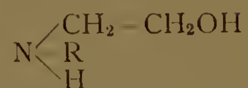


Zur Darstellung der Naphtalanmorpholine kann man nach Knorr auch folgenden Weg einschlagen:

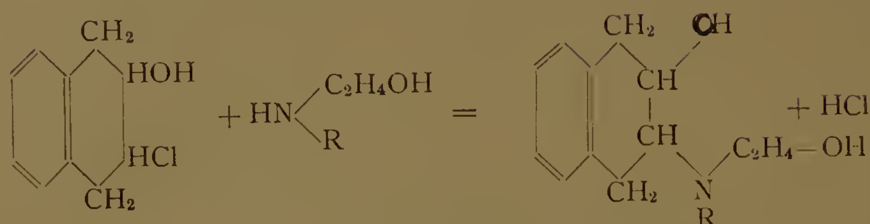
Hydramine der Naphtalinreihe gehen unter dem Einflusse von verdünnter Schwefelsäure auf Temperaturen von 100—200° glatt unter Wasserverlust in die inneren Aether(Morpholine) über:



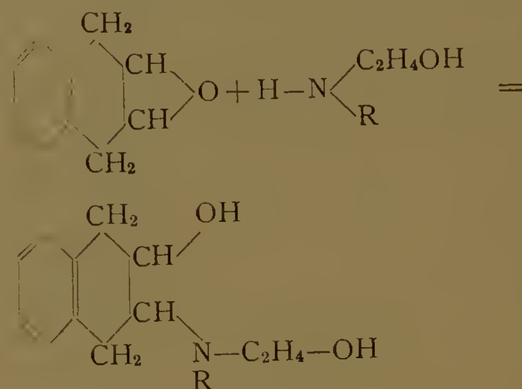
Jene Hydramine der Naphtalinreihe werden leicht durch Einwirkung von Aethanolaminbasen



auf das Dihydronaphtalinchlorhydrin

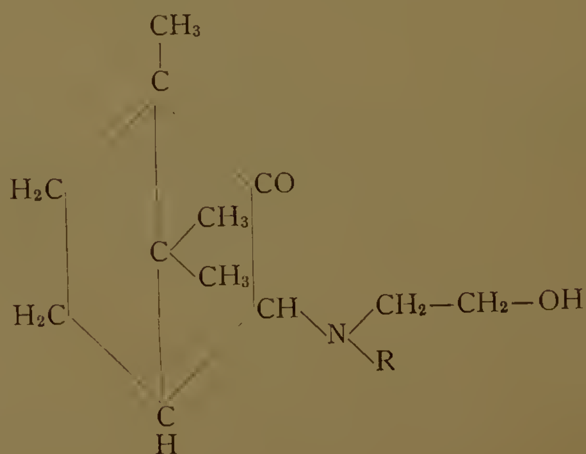


oder durch Addition von Aethanolaminbasen an das Dihydronaphtalinoxyd

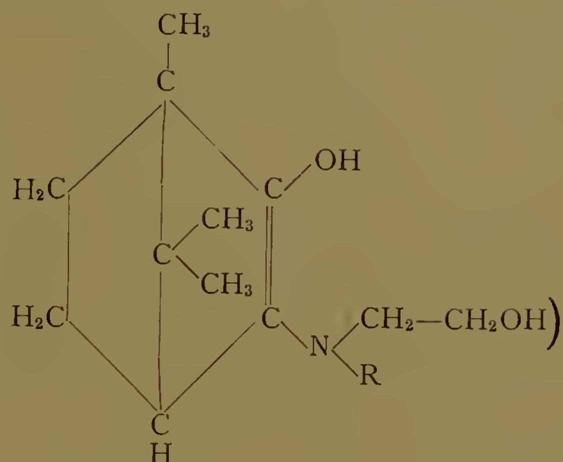


gewonnen.

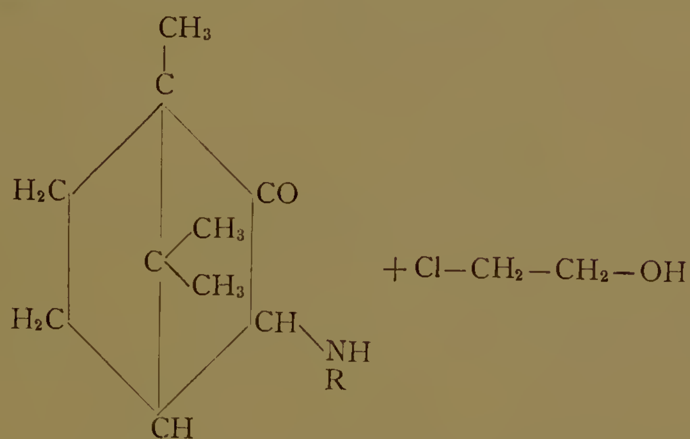
Zur Darstellung der Kamphenmorpholine, die sich vom Kampher ableiten, dienen die Hydramine der Kampherreihe von der Formel

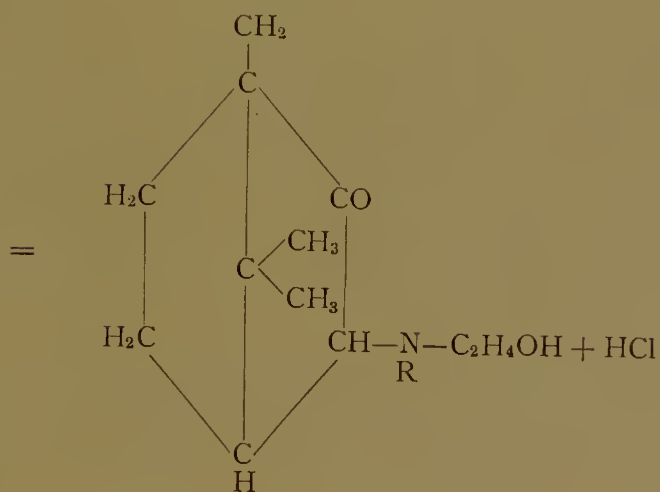


(oder die tautomere Nebenform

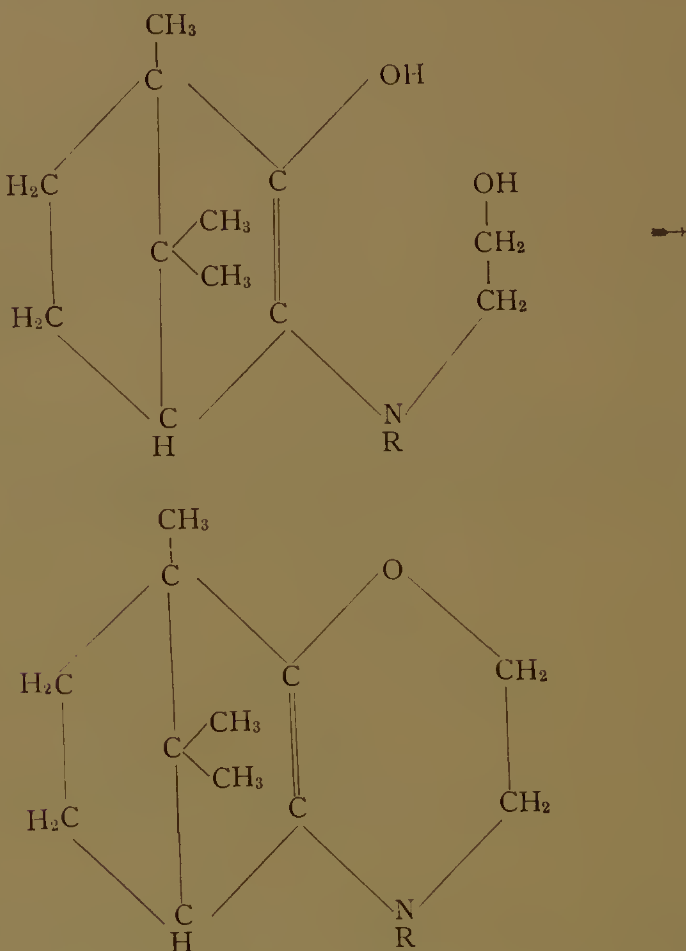


Diese Hydramine des Kamphers werden leicht durch Einführung der Aethanolgruppe in Amidokampher gewonnen, z. B.





Die Hydramine des Kamphers gehen ausserordentlich leicht unter dem Einfluss kondensirender Mittel in die Kamphermorpholine über:



Zwei nie in Gebrauch gekommene Derivate des Morphins resp. des Codeins wurden für die Höchster Farbwerke geschützt.

Wenn man auf Codein in salzsaurer Lösung Formaldehyd in der Wärme einwirken lässt, so erhält man ein neues Produkt, welches durch Vereinigung zweier Moleküle Codein mit einem Molekül Formaldehyd unter Wasseraustritt hervorgeht. Der entstehende Körper ist als Dicodeylmethan anzusehen.

Im gleichen Sinne reagirt Morphin mit Formaldehyd.

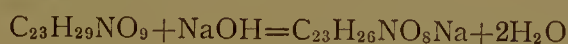
In der Morphingruppe wären noch folgende Versuche zu neuen Verbindungen zu gelangen erwähnenswert, wenngleich sie keine praktische Bedeutung erlangt haben.

Roser hat Narcein und Homonarcein in der Weise darstellen wollen, dass er aus dem Methyl- und Aethylhalogenadditionsprodukte des Narcetins durch Versetzung der Lösung mit verdünnter Alkalilauge die entsprechenden Ammoniumhydroxyde erzeugt und diese durch Stehenlassen oder Erwärmen des Produktes in Narcein oder Homonarcein überführt.

Zur Darstellung von Narcein aus Handelsnarcein gehen Freund und Frankfurter so vor, dass sie Handelsnarcein in Lauge lösen und gelinde erwärmen, es erstarrt dann die Masse krystallinisch. Diese krystallinische Masse besteht aus Aponarceinnatrium, welches man umkrystallisiren kann. Löst man die gereinigten Salze in Wasser und leitet Kohlensäure ein, so fällt chemisch reines Narcein heraus.

Der Process lässt sich durch folgende Gleichungen verständlich machen

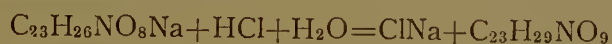
Entwässertes Narcein



$$C_{23}H_{29}NO_9 + NaOH = C_{23}H_{26}NO_8Na + 2H_2O$$

Aponarceinnatrium

Aponarceinnatrium



$$C_{23}H_{26}NO_8Na + HCl + H_2O = ClNa + C_{23}H_{29}NO_9$$

Narcein

Ester des Narceins kann man nach Martin Freund darstellen, da in demselben eine Karboxylgruppe vorhanden ist, durch Behandeln mit Alkohol und HCl.

Die so dargestellten salzsauren Methyl- und Aethylester haben keine praktische Verwendung gefunden.

Hingegen war kurze Zeit unter dem Namen Antispasmin eine Doppelverbindung des Narceins das Narceinnatrium-Natriumsalicylicum. Es hat eine morphinähnliche Wirkung, ist jedoch 40—50 mal schwächer als Morphin. Die ungemein schwache Wirkung des Narceins selbst schliesst es aus, dass man von diesem Körper aus zu neuen wertvollen Körpern gelangen soll.

Die Verfahren um den Geschmack der Alkaloide bei ihrer internen Verwendung zu verbessern, haben wir schon zum Theil beim Chinin kennen gelernt.

Es bleiben noch folgende zu erwähnen.

Die Fabrik Rhenania in Aachen stellt wasserlösliche Verbindungen des Caseins mit Alkaloiden in der Weise her, dass sie die alkoholische oder andere Lösung der Alkaloide auf Casein zur Einwirkung bringt, event. unter Zusatz von Alkali oder Alkalisalzen.

Als Beispiele dienen: 100 Th. Casein werden mit 24 Th. Morphin in warmem Alkohol gelöst, gut verrieben und im Vakuum zur Trockne gebracht, die Verbindung ist in warmem Wasser vollständig löslich.

100 Th. Casein werden in frisch abgepresstem Zustande mit 30 Th. Chininhydrat in alkoholischer Lösung erwärmt, die fast klare Lösung giebt nach dem Trocknen eine durchsichtige glasartige Masse, welche durch Zusatz von Alkali, bezw. von Alkalisalzen löslich gemacht wird.

Fahlberg und List haben ein Verfahren ausgearbeitet, um den Geschmack der Alkaloide durch den süssen des Saccharins zu decken, welches aber in der praktischen Verwendung nicht durchgedrungen ist.

Es werden die Saccharinsalze der Alkaloide dargestellt, indem man eine wässerige oder alkoholische Lösung von Saccharin mit dem betreffenden Alkaloid z. B. Chinin, Cinchonin, Strychnin, Morphin etc. neutralisirt. Letztere bilden hierbei mit Saccharin neutrale Salze, welche aus der Lösung in amorpher oder krystallinischer Gestalt erhalten werden können und welche sich dadurch auszeichnen, dass sie den eigenthümlichen Geschmack der Alkaloide bedeutend weniger hervortreten lassen, als deren Sulfate und Chlorhydrate.

Wird zur Lösung der wie oben gebildeten neutralen Salze noch Saccharin in Ueberschuss gegeben, so bilden sich „saure" Salze, welche ebenfalls leicht krystallinisch zu erhalten sind und den Geschmack der Alkaloide in noch geringerem Maasse aufweisen, als die neutralen Salze.

Hydrastis.

Das Studium der Opiumalkaloide führt uns zu einer Gruppe von Körpern, welche chemisch und physiologisch bestimmte Beziehungen zu einzelnen Opiumalkaloiden besitzen.

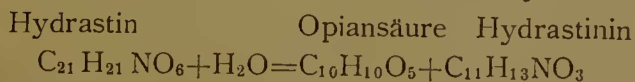
Trotz vielfacher Studien ist es bis nun nicht gelungen, Aufklärung zu schaffen, welche Substanzen im Mutterkorn jene eigenthümlichen Wirkungen auf die Gebärmutter und auf die Gefässe ausüben; es kann daher auch davon keine Rede sein, auf synthetischem Wege Körper aus dieser Gruppe darzustellen. Künstliche Haemostatica haben wir aber doch den schönen Arbeiten von Martin Freund über das Hydrastinin zu verdanken.

Während lange Zeit die Mutterkornpräparate die Alleinherrschaft bei Behandlungen von Gebärmutterleiden und insbesonders von Blutungen aus diesem Organe behaupteten, trotzdem diesen Präparaten wegen ihrer sehr verschiedenen Wirkung, ihren unangenehmen Nebenwirkungen und dem leichten Verderben grosse Nachtheile innewohnten, brachte die Einführung der Drogue Hydrastis canadensis einen Konkurrenten, welcher sich einen grossen Theil des therapeutischen Gebietes, auf welchem das Ergotin dominirte eroberte, obgleich keineswegs zu verkennen ist, dass zwischen der Wirkung beider Substanzen ganz wesentliche Unterschiede bestehen.

Die Fluidextrakte der Hydrastis canadensis haben einen dem rein dargestellten wirksamen Principe nicht zukommenden widerlichen Geschmack, an welchem die Verwendung dieses Mittels oft gescheitert ist.

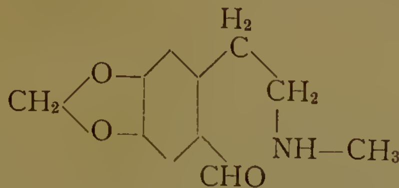
Bei der Untersuchung dieser Drogue wurde als wirksamer Bestandtheil das Alkaloid Hydrastin isolirt, neben dem schon früher bekannten Alkaloide Berberin.

Hydrastin lässt sich in Opiansäure und in Hydrastinin spalten.

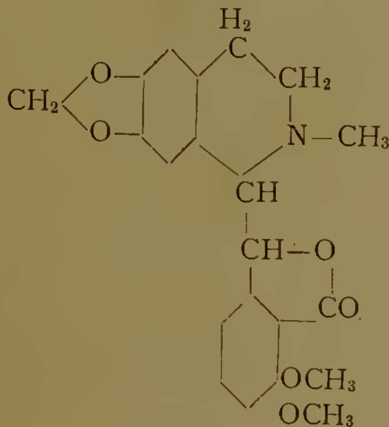

Hydrastin Opiansäure Hydrastinin

$$C_{21}H_{21}NO_6 + H_2O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{11}H_{13}NO_3$$

Dem Hydrastinin kommt nach den Untersuchungen folgende Zusammensetzung zu

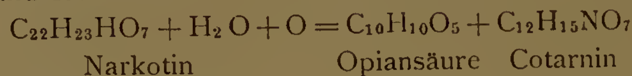


wodann sich die Konstitution des Hydrastin folgendermassen darstellen lässt



Es fällt gleich eine bestimmte Verwandtschaft dieses Alkaloids mit dem Opiumalkaloid Narkotin auf, wenn man sich der Betrachtung der Konstitution des letzteren zuwendet.

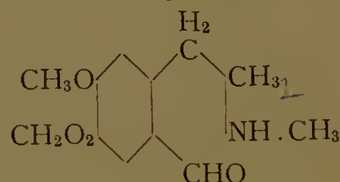
Narkotin spaltet sich durch Oxydation und Wasseraufnahme in Opiansäure und Kotarnin



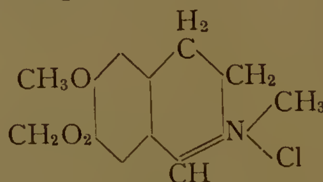
$$C_{22}H_{23}HO_7 + H_2O + O = C_{10}H_{10}O_5 + C_{12}H_{15}NO_7$$

Narkotin Opiansäure Cotarnin

Dem Cotarnin kommt nun folgende Konstitution zu:

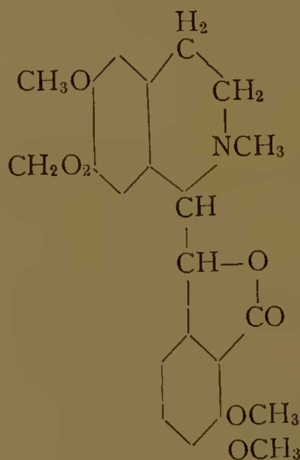


dem salzsauren Cotarnin, bei dessen Bildung unter Wasserabspaltung Ringschluss eintritt die folgende



Die Salze des Cotarnins sind daher quaternäre Verbindungen eines Dihydroisochinolins.

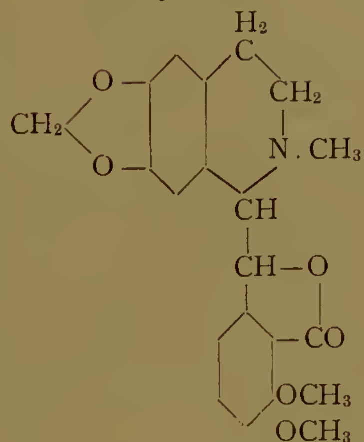
Das Narkotin lässt sich daher durch folgende Formel darstellen



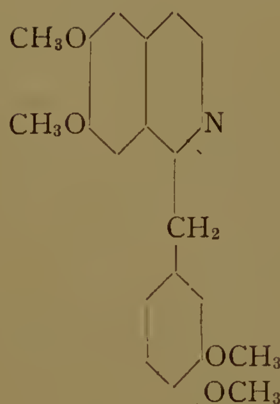
Betrachtet man nun die Formeln der Alkaloide Hydrastin, Papaverin und Narkotin und auch die des Berberin nebeneinander, so lässt sich die grosse Analogie in der Konstitution nicht verkennen.

Narkotin erweist sich als ein Methoxylhydrastin.

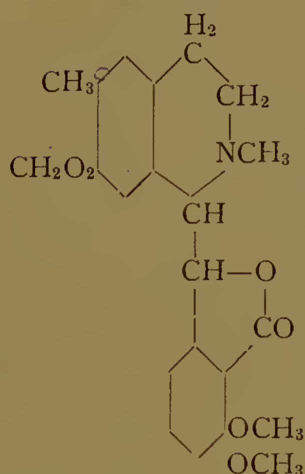
Hydrastin



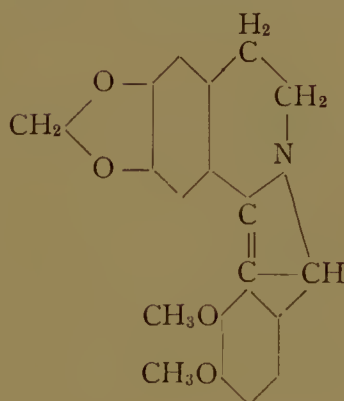
Papaverin



Narkotin



Berberin



Betrachtet man nun die physiologische Wirksamkeit dieser Substanzen und ihrer Spaltungsprodukte, so ergeben sich interessante Beziehungen zwischen diesen Körpern und man sieht leicht den Gedankengang, welcher dazu geführt hat auf rein chemischen Beobachtungen über die konstitutionelle Verwandtschaft dieser Körper äusserst wirksame Ersatzmittel der natürlichen Drogue und ihres wirksamen rein dargestellten Principes zu basiren.

Das zweite Alkaloid der Hydrastis, das Berberin, wirkt hauptsächlich auf das Centralnervensystem. Kleine Dosen wirken auf den Blutdruck und die Gefässe gar nicht. Grosse Dosen erniedrigen den Blutdruck merklich (Marfori).

Hydroberberin, welches Schmidt dargestellt, unterscheidet sich vom Berberin dadurch, dass es um 4 Atome H mehr enthält. Es erhöht den Blutdruck durch Gefässverengerung, die abhängt von der Erregung

der Gefässnerven im Bulbus. Die physiologische Wirkung des Hydroberberins ist soweit ganz verschieden von der des Berberins. Ersteres macht zuerst eine Erregung des Rückenmarkes und dann allgemeine Lähmung. Letzteres sofort Lähmung. Hydroberberin macht Blutdrucksteigerung. Berberin eine starke Druckerniedrigung. Die Hydrirung macht also hier eine völlige Aenderung der physiologischen Wirkung.

Die Hydrastininsäure ($C_8H_7NO_4$) und Berberinsäure ($C_{16}H_{13}NO_6$) sind Oxydationsprodukte des Hydrastins und Berberins. Sie sind gänzlich unwirksam.

Die Drogue Hydrastis canadensis wirkt nach Fellner in erster Linie auf das Gefässsystem und zwar vom Centrum ein und bewirkt Gefässverengerung, beziehungsweise Erweiterung.

Das reine Hydrastin macht keine lokale Anästhesie, hingegen aber eine Steigerung des Blutdruckes.

Bei Warmblütern macht Hydrastin Tetanus und dann Lähmung. Durch Reizung der Medulla kommt es zu einer Gefässkontraktion und Blutdrucksteigerung, dieselbe ist aber nach Falk gering und besonders während der tetanischen Anfälle tritt tiefes Sinken des Blutdruckes und Gefässerschlaffung ein. Die Blutdrucksteigerung ist nicht andauernd. Der Tod tritt bei der Hydrastinvergiftung durch Herzlähmung ein.

Hydrastinin, das Spaltungsprodukt des Hydrastins, wirkt ebenfalls nicht lokal anästhetisch, ist aber kein Herzgift, wie seine Muttersubstanz, und macht eine Zunahme der Gefässkontraktion. Die Gefässkontraktion wird bewirkt zum Theil durch Erregung des vasomotorischen Centrums, vor allem aber durch Einwirkung auf die Gefässe selbst; in Folge dessen dann Blutdrucksteigerung. Die Blutdrucksteigerung ist anfangs periodisch, ist sehr bedeutend andauernd und durch keine Erschlaffungszustände unterbrochen. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Respirationscentrums.

Der Unterschied zwischen der Muttersubstanz und dem Spaltungsprodukte lässt sich daher folgendermassen feststellen.

Beim Hydrastin ist die Wirkung auf den Blutdruck als Theilerscheinung der strychninartigen Wirkung auf das Centralnervensystem anzusehen. Wahrscheinlich werden zuerst von den Funktionsgebieten des Centralnervensystems die Gefässcentren in Erregung versetzt. Das Hydrastin wirkt lähmend, dann tetanisch, macht auch Herzlähmung und ist daher ein Herzgift.

Die Gefässspannung ist eine Theilerscheinung des tetanischen Stadiums. Hydrastinin hingegen macht kein tetanisches Stadium, es steigert die Kontraktilität des Herzmuskels, ist kein Herzgift, hat keine

lokale Einwirkung auf die Muskulatur und bewirkt Gefässkontraktion durch Einwirkung auf die Gefässe selbst und dadurch Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung. Der Tod erfolgt durch Lähmung des Athemcentrums. Hydrastinin wirkt also in ganz anderer Weise, wenn auch mit demselben physiologischen Endeffekte und viel intensiver und andauernder als die Muttersubstanz, das Hydrastin.

Wenn man das Hydrastinin als ein Aldehyd auffasst, so erscheint es zugleich als ein sekundäres Amin und es vermag so zwei Methylgruppen aufzunehmen. Es entsteht so das Hydrastininmethylmethinchlorid. Dieses macht fast vollständige Lähmung, Anfangs eine Blutdrucksteigerung, dann Senkung. Vor allem unterscheidet sich die Wirkung dieses Körpers von der des Hydrastinin dadurch, dass es peripherische Lähmung der Athemmuskulatur erzeugt und so curareartig den Tod herbeiführt. Hierbei büsst es die gefässkontrahirenden Eigenschaften des Hydrastinin zum grössten Theile ein.

Das zweite Spaltungsprodukt des Hydrastins, die Opiansäure, macht bei Kaltblütern Narkose, bei Warmblütern ist sie wirkungslos, es kommen ihr höchstens leicht antiseptische Eigenschaften zu.

Durch den Eintritt der Opiansäure in die Verbindung ist also eine Abschwächung und Veränderung der Wirkung erfolgt, anderseits tritt eine tetanische Wirkung hinzu, die dem Hydrastinin fehlt. Daher ist Hydrastinin für die Therapie wertvoller, wegen der Stärke seiner gefässkontrahirenden Wirkungen, anderseits wegen des Fehlens von Reizerscheinungen des Rückenmarkes und wegen der günstigen Beeinflussung der Herzaktion.

Das Narkotin ist in seinen Wirkungen dem Morphin sehr ähnlich, aber erheblich schwächer. In seiner Wirkung stellt es gewissermassen ein umgekehrtes Thebain vor. Sehr rasch erfolgt eine nur kurze Zeit währende geringe Erhöhung der Sensibilität und einiges Zucken, dann Empfindungslosigkeit, Betäubung und Lähmung. Die Empfindlichkeit des Auges scheint vermindert, ebenso die Empfänglichkeit des Auges, der Nerven für den elektrischen Reiz. Ein schlafsüchtiger Zustand herrscht vor.

Das Spaltungsprodukt Cotarnin hat nach Buchheim und Loos eine schwache Curarewirkung, Stockmann und Dott fanden, dass es in gewissem Grade paralysirend auf motorische Nerven wirkt, nicht mehr als andere Glieder der Morphingruppe. Es erinnert in seiner Wirkung sehr an das Hydrocotarnin, von dem es nur um zwei Wasserstoffe differirt.

Dieses macht tetanische und narkotische Symptome ähnlich wie das Codein, es ist aber weniger giftig als das Thebain und Codein, aber giftiger als das Morphin, es hat die typische Wirkung der Morphingruppe.

Cotarnin unterscheidet sich vom Hydrastinin nur dadurch, dass es an Stelle eines Wasserstoffatoms die Gruppe OCH_4 enthält. Es wirkt blutstillend und kommt daher unter dem Namen Stypticin in den Handel. Stypticin macht bei Thieren zuerst eine Erregung des Centralnervensystems und dann eine allgemeine Paralyse. Tod durch respiratorische Paralyse. Es zeigt also das Cotarnin im allgemeinen dieselbe Wirkung wie seine Muttersubstanz das Narkotin, auch schwache hypnotische Eigenschaften kommen beiden zu. Pio Marfori zeigte, dass dem Cotarnin keine vasokonstriktiven Eigenschaften zukommen, wie dem Hydrastinin, welche seine blutstillenden Eigenschaften erklären würden. Auch die Gerinnung des Blutes wird durch dieses Mittel nicht begünstigt.

Als die wahrscheinlichste Ursache dieser Wirkung des Stypticins kann angenommen werden, dass ihm die Fähigkeit eigen ist, die Athmung zu verlangsamen, den arteriellen Blutdruck zu verringern und hierdurch eine Verlangsamung des gesammten Blutstromes hervorzurufen, wodurch die Thrombenbildung begünstigt und dem Blutaustritt ein Ziel gesetzt wird.

Das Eintreten der einen Methoxylgruppe macht also eine so grosse Differenz in der Wirkungsart beider Substanzen, des Hydrastinins und des Stypticins; obgleich der blutstillende Effekt derselbe, so ist die Ursache der blutstillenden Eigenschaft eine durchaus verschiedene in physiologischer Beziehung.

Narkotin und Hydrastin rufen beide ein tetanisches Stadium hervor, das bei Kaltblütern in eine vollständige centrale Lähmung übergeht, beide verlangsamen die Schlagfolge des Herzens, beide lähmen die Herzganglien.

Die Oxydationsprodukte, die nach Abspaltung der indifferenten Opiansäure entstehen, das Cotarnin und Hydrastinin, zeigen beide keine krampferregende Eigenschaften, sie erzeugen bei Warm- und Kaltblütern eine rein centrale Lähmung (durch Einwirkung auf die motorische Sphäre des Rückenmarkes). Sie sind keine Herzgifte, der Exitus erfolgt bei ihnen durch Lähmung des Athmungscentrums und ist durch künstliche Respiration aufzuhalten.

Die aus dem Narkotin und dem Hydrastin durch Einführung der Gruppe CH_3NH_2 entstehenden analogen Verbindungen (Methylamidver-

bindungen) erzeugen bei Warm- und Kaltblütern Lähmung rein peripherischer Natur. Sie sind in kleinen Dosen ohne jede Einwirkung auf das Herz und wirken erst in grösseren Dosen und nach längerer Zeit lähmend ein.

Beide bewirken — die Hydrastinverbindung jedoch wesentlich stärkeres — Sinken des Blutdruckes; der Tod erfolgt bei ihnen durch Athmungsstillstand.

Die aus diesen Verbindungen endlich durch Einwirken von Säuren unter Abspaltung eines H-Atoms entstehenden Imidverbindungen von der Zusammensetzung xCH_3NH erzeugen bei Warm- und Kaltblütlern zuerst ein Stadium einer unvollkommenen Lähmung, auf das alsdann ein mit der Steigerung der Reflexe beginnendes Krampfstadium folgt. Beide üben einen lähmenden Einfluss auf das Herz aus, sie bewirken Blutdrucksenkung, die Hydrastinverbindung jedoch eine wesentlich stärkere in Folge starker Gefässerschlaffung. Der Tod erfolgt durch Athmungsstillstand.

Die von Falk ausgeführten Untersuchungen haben also gezeigt, dass die gleich konstituirten Derivate des Narkotin und Hydrastin eine nahe pharmakologische Verwandtschaft besitzen, anderseits finden sich aber auch Verschiedenheiten in ihren Wirkungen. Wenn wir von unwesentlicheren Wirkungen absehen, z. B. dass Methylnarkotimid lokal anästhesirend wirkt, so fällt vor allem der wesentliche Unterschied auf, dass die aus dem Opium abgeleiteten Narkotinderivate alle, wenn auch eine verschieden starke Einwirkung auf das Grosshirn zeigen, sie erzeugen ein narkotisches Stadium, während die aus der Hydrastis canadensis stammenden Hydrastinderivate alle eine Einwirkung auf das Gefässsystem und den Blutdruck ausüben; während wir aber bei dem Hydrastin eine durch tiefes Sinken des Blutdruckes unterbrochene Steigerung des Druckes fanden, besitzen die Additionsprodukte des Hydrastin, z. B. das Methylamid, nur gefässerschlaffende Eigenschaften, sie erzeugen Blutdrucksenkung, hingegen ruft das durch Oxydation entstehende Spaltungsprodukt, das Hydrastinin, anhaltende Gefässkontraktion und Blutdruckssteigerung hervor.

Beim Menschen übt Methylnarkotamid keine sichere und gleichmässige Wirkung aus, es besitzt weder vor dem Morphium, noch vor dem Codein Vorzüge. Methylhydrastamid ist weniger toxisch, als das Imid, und wurde wegen seiner gefässerschlaffenden Wirkung als Emmenagogum mit grösstem Misserfolg versucht, auch das Cotarnin steht weit hinter dem Hydrastinin zurück.

Das Cotarnin wirkt schwächer als das nahe verwandte Hydrastinin in Bezug auf die Blutstillung, es löst aber Wehenthätigkeit aus, was Hydrastinin nicht thut und wirkt auch nicht narkotisch.

Die grosse Billigkeit des Cotarnins sichert ihm neben dem theuren Hydrastinin einen Platz in der Therapie.

Die Synthese des Hydrastinins, welche wohl hauptsächlich aus dem Hydrastin durch Einwirkung von verdünnter Salpetersäure gewonnen wird, lässt sich nach Fritsch in folgender Weise bewerkstelligen.

Man kann nach Fritsch Alkyloxybenzylidenamidoacetal (aus Amidoacetal und Alkyloxybenzaldehyd) mit konc. Schwefelsäure kondensiren, welche Kondensation schon beim blossen Stehenlassen eintritt und erhält so Methylen-2.3.dioxychinolin, welches in nahen Beziehungen zum Hydrastinin steht und in dieses übergeführt werden kann.

Die oben besprochenen von Falk physiologisch geprüften Derivate des Hydrastins und Narkotins werden nach Freund und Helm in der Weise erhalten, dass die Alkylhalogenadditionsprodukte des Hydrastins und Narkotins durch Ammoniak in eigenthümlicher Weise zersetzt werden, wobei Derivate mit zwei Stickstoffatomen entstehen. Dieselben Verbindungen entstehen auch durch Einwirkung von Ammoniak auf Methylhydrastin und Methylnarkotin.

Auch die Alkylhydrastine und die analogen Narkotinverbindungen geben, mit Ammoniak behandelt, dieselben Körper. Schliesslich gehen die Alkylhydrastinalkoholate in die Alkylhydrastamide über, wenn sie mit Ammoniak längere Zeit digerirt werden. Dieselben spalten beim Erhitzen mit starker Lauge oder unter dem Einflusse von Säuren leicht Wasser ab und gehen in Alkylhydrastimide resp. Alkylnarkotimide über.

Die so dargestellten Verbindungen haben keine praktische Bedeutung erlangt.

Wolffenstein und Bandow empfehlen zur Darstellung des Hydrocotarnins, welches bis jetzt ohne praktische Verwendung, statt Cotarnin mit Zinn und Salzsäure zu reduciren, die elektrolytische Reduktion.

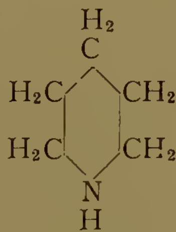
Blutdrucksteigernde und gefässverengende Mittel.

Durch die neueren Forschungen der physiologischen Chemie hat sich ergeben, dass in der Nebenniere eine Substanz vorhanden ist, welcher im hohen Maasse die Befähigung zukommt, den Blutdruck bei intravenöser Injektion zu steigern, welche Blutdrucksteigerung in erster Linie auf Gefässverengerung zurückzuführen ist.

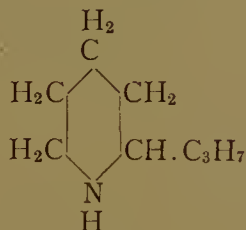
Ueber die Natur dieser Substanz, welche, zwei benachbarte Hydroxyle trägt und stickstoffhaltig ist (Fränkel), gehen die Ansichten noch aus-

einander. Fürth hält sie für ein Pyridinderivat, was zuerst wohl Moore ausgesprochen hat. Es ist interessant, dass dem Piperidin, dem hydrirten Pyridin, ebenso dem Coniin und Nikotin sehr intensive, gefässverengernde und blutdrucksteigernde Eigenschaften zukommen.

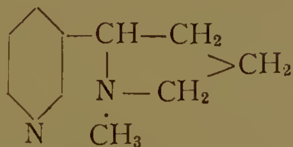
Moore und Row untersuchten vergleichend die drei Alkaloide Piperidin



Coniin



und Nikotin



und fanden, dass sie in ihrer physiologischen Wirkung sehr ähnlich sind, obgleich die Intensität derselben variirt. Die Aehnlichkeit ist nach Ansicht dieser Forscher durch die Gegenwart eines reducirten N-haltigen Ringes in jedem Molekül bedingt und die Verstärkung der Wirkung wird durch die Einführung eines organischen Radikales als Seitenkette in den Ring verursacht.

Neben anderen, hier nicht in Betracht kommenden, ähnlichen physiologischen Wirkungen ist der arterielle Blutdruck enorm erhöht und die Erhöhung ist bedingt durch die Verengerung der kleinsten Arterien und nicht durch eine erhöhte Herzaktion. Die Konstriktion der kleinsten Arterien verlauft unabhängig vom Centralnervensystem.

Nikotin macht die stärkste Wirkung, welche auf den Methylpyrrolidinring zurückzuführen ist, Coniin wirkt stärker als Piperidin, was die Gegenwart der Propylseitenkette verursacht.

Piperidin und seine Derivate wirken ebenfalls blutdrucksteigernd, aber in dieser Reihe am schwächsten.

So wirkt zum Beispiel das Piperin, das Alkaloid des Pfeffers, welches ein Piperidin ist, in dem ein Wasserstoff durch die Piperinsäure ersetzt ist $CH_2O_2=C_6H_3-CH=CH-CH=CH-COOH$ schwächer, als das Piperidin. Es scheint also, dass nur der Eintritt von Alkylresten die blutdrucksteigernde Wirkung des Piperidins erhöht, während der Eintritt von Säure die blutdrucksteigernde Wirkung des Piperidins abschwächt.

Pyridin wirkt im Gegensatze zu seinem hydrirten Derivat dem Piperidin Blutdruck herabsetzend. Es ist also hier durch Hydrirung eine ungemeine Verstärkung, aber auch eine völlige Umkehrung der physiologischen Wirksamkeit eingetreten.

Ein ganz analoges Verhalten, Umkehrung der physiologischen Wirkung durch Hydrirung, zeigt die Betrachtung der Wirkungen von Berberin und Hydroberberin. Berberin wirkt in grösseren Dosen blutdruckherabsetzend, Hydroberberin schon in kleineren Dosen blutdrucksteigernd und gefässverengernd.

Die blutdrucksteigernde Wirkung des Nikotins unterscheidet sich jedoch dadurch von der Wirkung des Nebennierenextraktes, dass die Wirkung nicht so lange anhält und ferner auch beim Nikotin nach der eingetretenen maximalen Steigerung ein Absinken des Druckes unter die Norm erfolgt.

Die Behandlung des Nikotins mit Wasserstoffsuperoxyd führt zum Oxynikotin, welches ähnlich aber viel schwächer wirkt, als das Nikotin selbst.

Die Körper dieser Reihe Nikotin, Pyrrolidin, Methylpyrrolidin, Piperidin etc. werden wohl bei eingehendem Studium ihrer Derivate und Abschwächung ihrer Giftigkeit, wertvolle Arzneimittel im Sinne blutdrucksteigernder, also tonisirender Substanzen einerseits, andererseits gefässkontrahirender, also blutstillender Substanzen, im Sinne der Hydrastis und des Mutterkorns ergeben.

Das Nebennierenextrakt selbst hat bis nun nur eine geringe Verwendung in der Augenheilkunde, als gefässkontrahirendes ischämisirendes Mittel gefunden, aber es kann kein Zweifel obwalten, dass die blutdrucksteigende und gefässverengende Wirkung dieser Substanz, sowie die der vorerwähnten Körper Anwendungen im Sinne der Hydrastis etc. gestatten werden.

Das Nikotin hat, eine so grosse Bedeutung es auch als Genussmittel besitzt, in der neueren Medizin nur eine sehr beschränkte Anwendung und zwar ausschliesslich als äusserlich angewendetes Mittel

erlangt. In jüngster Zeit wurde das salicylsaure Salz des Nikotins unter dem Namen Eudermol als Scabiesmittel empfohlen.

Für die Darstellung von Piperidin und Dihydrochinolin schlägt Merck die elektrolytische Reduktion des Pyridin und Chinolin vor. Die Basen werden in verdünnter Schwefelsäure gelöst und elektrolysirt. Aus den resultirenden schwefelsauren Lösungen der hydrirten Basen werden diese durch Alkalien abgeschieden und dann gereinigt.

Diese elektrolytische Reduktion hängt aber von der Menge der Säure, den Elektroden und der Reinheit der Materialien ungemein ab.

Man muss ca. die vierfache Menge Säure nehmen, welche dem Pyridin entspricht, als Elektrode Blei oder Kohle, und eine von Metallsalzen freie Säure und metallfreie Diaphragmen. Man erhält so Piperidin und Dihydrochinolin besser und billiger, als mittels Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung.

Pilokarpin.

Dieses Alkaloid ist in seinen Wirkungen dem Nikotin sehr verwandt. Ausserdem kommen ihm ungemein sekretionsbefördernde Eigenschaften zu und die therapeutische Bedeutung dieses Alkaloids liegt darin, es einerseits als schweiss- und überhaupt sekretionsbeförderndes Mittel zu verwenden, anderseits aber in den Folgen dieser sekretionsbefördernden Wirkung, nämlich der erhöhten Aufnahme von Flüssigkeiten, namentlich aus Exsudaten, so dass es als Resorbens von Bedeutung ist. Ferner bewirkt Pilokarpin starke Myosis.

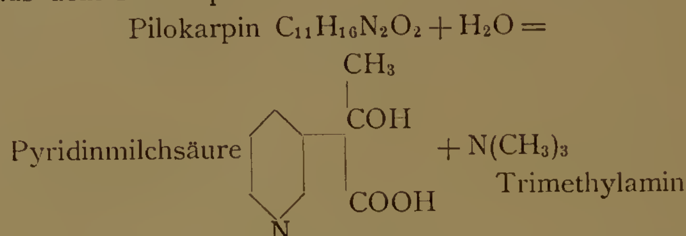
Die Konstitution des Pilokarpins wurde insbesonders von Hardy und Calmels studirt, doch sind noch alle diese Untersuchungen, sowie die daranschliessenden physiologischen Prüfungen und Konklusionen mit einer gewissen Reserve aufzufassen, da die Ergebnisse der Forschungen über die Konstitution dieses Alkaloids bestimmte bekannte Thatsachen, so insbesonders den Befund von Herzig und Mayer, dass nur eine CH_3 gruppe am N gebunden ist, nicht zu erklären vermögen.

Es ist nach Hardy und Calmels seiner Konstitution nach mit dem Muscarin durch eine Betaingruppe und mit dem Nikotin durch eine Pyridingruppe verwandt. Seiner physiologischen Wirkung nach wird es von den einen zum Muscarin, von den andern zum Nikotin gestellt. Um zwischen diesen beiden Meinungen entscheiden zu können, hat Coppola die Wirkung von drei Derivaten des Pilokarpins, welche keinen

fünfwertigen Stickstoff mehr enthalten und dadurch die Verwandtschaft mit dem Muscarin eingebüsst haben, untersucht.

Diese Derivate sind: 1. Pyridinmilchsäure, welche entsteht durch Aufnahme eines Moleküls Wasser und Abgabe eines Moleküls Trimethylamin aus dem Pilokarpin.

Pilokarpin $C_{11}H_{16}N_2O_2 + H_2O =$



2. Pilokarpidin, welches statt des fünfwertigen N dreiwertiges N enthält und so nur zwei CH_3 gruppen am N besitzt.

3. Jaborin, welches durch Kondensation von zwei Molekülen Pilokarpin entsteht.

Diese Derivate haben eine ähnliche Wirkung wie das Pilokarpin, so dass also die physiologische Wirkung des Pilokarpins wesentlich von der Pyridingruppe abhängt. Die Trimethylamingruppe besitzt nicht die Muscarinwirkung, sondern sie verstärkt nur den nichtpyridinischen Theil des Moleküls.

Die Laktopyridinsäure und Pilokarpin haben ganz gleiche physiologische Wirkungen. Der Unterschied besteht nur darin, dass Pilokarpin an Fröschen eine Verlangsamung der Herzschläge bewirkt, die Laktopyridinsäure aber auch in sehr kleinen Mengen die bewegungshemmenden Apparate des Herzens lähmt. Pilokarpin besitzt Curarewirkung, welche der Säure völlig fehlt.

Pilokarpidin hat nicht so intensive Curarewirkung, wie Pilokarpin.

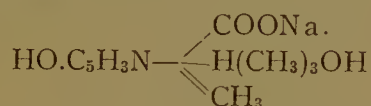
Die physiologische Wirkung des Pilokarpins hängt also im wesentlichen vom Pyridinkern ab.

Das durch Polymerisation aus dem Pilokarpin hervorgehende Jaborin besitzt für Herz, Iris u. s. w. mehr eine paralysirende, als eine erregende Wirkung, wodurch letztere Base sich mehr dem Atropin nähert, während in Beziehung auf andere Organe die Wirkung zwar schwächer ist, aber ihre Natur nicht verändert.

Bei Erhaltung des Grundkernes einer Substanz bewirken nach Coppola sekundäre Veränderungen in der Struktur der letzteren, auch wenn sie scheinbar die physiologische Wirkung umändern, doch nur Gradveränderungen in der physiologischen Wirkung. Man sieht dies deutlich an der Wirkung der obenerwähnten Spaltungsprodukte des

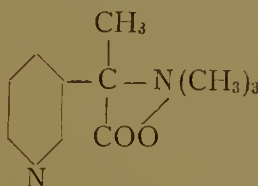
Pilokarpins, insbesonders am Pilokarpidin, welches dieselbe, aber schwächere Wirkung hat. Es sind also immer quantitative, aber nicht qualitative Differenzen.

Curci fand, dass der grösste Theil des Pilokarpins in einer Verbindung durch den Urin ausgeschieden wird, aus der es dargestellt werden kann durch Behandlung mit Säure und Neutralisation mit Ammoniak. Es würde demnach als Pilokarpinat ausgeschieden. Curci hat eine krystallinische Substanz aus dem Harn dargestellt, die ausser der Pilokarpinreaktion besondere charakteristische Phenolreaktionen giebt, was die Aufnahme eines Hydroxyls in den Pyridinkern bedeuten würde d. h. das Pilokarpin hätte sich umgewandelt zu



So würde das Pilokarpin ein Oxim- und ein Phenolhydroxyl aufnehmen und dies erklärt zur Genüge den Mechanismus seiner Wirkung. Curci hatten aber schon Untersuchungen anderer Substanzen zur Annahme geführt, dass das Phenol- und das Oxim-hydroxyl starke Hypersekretion, Krämpfe und Steigerung anderer Funktionen hervorruft.

Die Reaktionen und Spaltungsprodukte des Pilokarpins weisen nach Hardy und Calmels auf folgende Konstitution hin

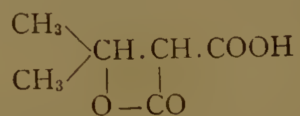


Das Pilokarpin ist also nach dieser Auffassung von Hardy und Calmels ein Pyridin, Alanin und Betain zugleich.

Die partielle Synthese dieser Substanz haben diese beiden Forscher in der Weise angestrebt, dass sie die β-Pyridino-α-milchsäure mit Phosphorbrom behandelten unter Zusatz von Barythydrat, dessen Ueberschuss durch Kohlensäure beseitigt wurde. Dann wurde Bromwasserstoff und Goldchlorid zugesetzt, der entstandene Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt und man erhielt Pyridinobromopropionsäure. Diese mit Trimethylamin erhitzt, gab Pilokarpidin. Die methylalkoholische Lösung des Pilokarpidins wurde mit Jodmethyl und Kali versetzt und das gebildete Jodomethylat liefert bei Behandlung mit übermangansaurem Silber Pilokarpin und Ameisensäure. Das synthetisch dargestellte Pilokarpin hatte dieselben physiologischen Eigenschaften,

wie das native. Es hatte lähmende Wirkung auf das Froschherz, die von Atropin beseitigt wird. Ferner zeigte es die speichelerregende Wirkung beim Hund.

Doch haben alle früheren physiologischen Untersuchungen über die Abbauprodukte des Pilokarpins, sowie die daran geknüpften Spekulationen den Boden verloren, seitdem durch die Untersuchungen von Jowett, Pinner und Kohlhammer die bisherige Auffassung der Konstitution des Pilokarpins zu Fall gebracht wurde. Die Oxydation des Pilokarpins liefert eine N-freie Säure, aber keine Nikotinsäure, so dass die Annahme, Pilokarpin sei ein Pyridinderivat, nicht mehr zutreffend ist. Ferner wurde die Existenz einer NH- und einer NCH_3-Gruppe nachgewiesen und eine N-freie Lactonsäure



aus dem Pilokarpin dargestellt.

IV. Kapitel.

Schlafmittel und Inhalationsanästhetica.

Allgemeines.

Ueber die chemischen Ursachen des natürlichen Schlafes existirt keine Theorie, welche halbwegs auf Thatsachen basirt wäre.

Dass bestimmte Produkte des Stoffwechsels sich während des wachen Zustandes anhäufen und diese dann Schlaf verursachen, ist vielleicht zu koncediren, es wird auf diese Weise erklärlicher, warum man nach körperlichen Strapazen rascher und in einen tieferen Schlaf verfällt. Von grösstem Interesse für die Pharmakologie wäre sicherlich die chemische Erkenntnis dieser Ermüdungsstoffe, welche den Schlaf normaler Weise erzeugen, da ihre Darstellung und Verwendung sicherlich die unschädlichsten Schlafmittel bieten würde.

Unser nervöses Zeitalter, dem kaum die grosse Menge synthetischer Nervina genügt, hat auch unter der Schlaflosigkeit so zu leiden, dass es geradezu für den Arzt als ein Bedürfniss erscheint, eine erhebliche Auswahl unter den Schlafmitteln zu besitzen, um abwechseln zu können und um die Angewöhnung an ein bestimmtes zu vermeiden, umsomehr als einzelne bei der Angewöhnung in ihrer Wirkung versagen. Während früher nur Opium und Alkohol als Schlafmittel bekannt waren, verfügen wir dank der Erweiterung unserer Kenntnisse über eine sehr stattliche Reihe.

Diese grosse Reihe lässt sich aber auf einige Grundprincipe reduciren, die naturgemäss in verschiedensten Varianten als neue Arzneimittel auftreten.

Wir wissen, dass die Kohlenwasserstoffe der aliphatischen Reihe narkotische Eigenschaften zeigen, die durch Eintritt einer Hydroxyl-

gruppe, die Bildung von Alkoholen, noch deutlicher zur Erscheinung kommen.

Die Hydroxylgruppe ist also nicht das wirksame für die Hypnose sondern der Alkylrest. Die Hydroxylgruppe stellt nur den Verankerungspunkt vor.

Diese narkotische Eigenschaft der Kohlenwasserstoffe ist also die Grundursache der narkotischen Effekte der Alkohole einerseits, anderseits aller Körper, deren schlafmachende Wirkung auf der Gegenwart von Alkylgruppen beruht. Dabei ist zu bemerken, dass die hypnotischen Effekte besonders der Aethylgruppe unter allen Alkylresten zukommt.

Die Anzahl der in den Kohlenwasserstoff eintretenden Hydroxylgruppen ist für die hypnotische Wirkung entscheidend, je mehr Hydroxyle, desto geringer die hypnotischen Effekte, daher entbehrt das Glycerin mit drei Hydroxylen der hypnotischen Wirkung.

Die Gegenwart von einer Aldehyd- oder Ketongruppe befähigt ungemein die Substanz, hypnotische Effekte auszulösen; diese Eigenschaft wird einerseits durch den Eintritt von Hydroxylen geschwächt oder gänzlich aufgehoben, anderseits durch die Gegenwart von Alkylresten, insbesonders von Aethylgruppen, in der Verbindung gesteigert.

Neben diesen hypnotischen Mitteln spielen eine sehr grosse Rolle Substanzen, welche aliphatische Verbindungen darstellen, in denen Wasserstoffe durch Halogen ersetzt sind. Den aromatischen Halogensubstitutionsprodukten geht die Eigenschaft, schlafmachend zu wirken, ab.

Die hypnotischen Effekte des Morphins, des souveränen Schlafmittels, beruhen auf der Existenz des Morpholinringes in einer bestimmten Stellung und hängen mit dem Offensein der beiden Hydroxyle zusammen.

Wir sehen also, dass nur einigen Gruppen die Fähigkeit, hypnotische Effekte auszulösen, eigen ist. Den Alkylresten, insbesonders der Aethylgruppe, der Aldehyd und der Ketongruppe, sowie aliphatischen Halogensubstitutionsprodukten, insbesonders denen des Chlors, endlich der eigentümlichen Konfiguration des Morphins.

Von grösstem theoretischem Interesse, welchem wohl noch praktische Konsequenzen folgen werden, ist die Eigenthümlichkeit, dass die excitirenden Mittel alle den Blutdruck steigern, die schlafmachenden den Blutdruck herabsetzen.

So steigert Cocain, Nikotin den Blutdruck, Stoffe die wir benützen, um die Ermüdungsgefühle zu bannen, Morphin, Sulfonal, Trional,

Pental etc. erniedrigen den Blutdruck. Beim normalen Schlaf sinkt ebenfalls der Blutdruck. Die meisten dieser Blutdruck erniedrigenden Mittel erweitern die Gefässe.

Während beim Schlaf eine Erweiterung der Gefässe in den meisten Organen eintritt, sind die Gehirngefässe im Gegensatze hierzu kontrahirt, das Gehirn wird anämisch. Nach Lauder Brunton sind demnach zwei Dinge nothwendig, damit Schlaf eintrete: 1. Dass der Blutzufluss zum Gehirn soviel als möglich vermindert werde, indem man es ableitet oder die Herzthätigkeit beruhigt. 2. Dass man die funktionelle Thätigkeit des Gehirns selbst herabsetzt. Nun kann man das Blut vom Gehirne ableiten, wenn man an einer andern Körperstelle Gefässerweiterung hervorruft.

Die schlafmachenden Substanzen, welche wir zum internen Gebrauch anwenden wollen, müssen den Einflüssen des Organismus gegenüber eine gewisse Resistenz zeigen, um die specifische Wirkung auf die Grosshirnrinde ausüben zu können, bevor sie noch den oxydativen Einwirkungen der Gewebe unterliegen. Wir werden sehen wie wir Schlafmittel, insbesonders diejenigen, deren Wirkung auf dem Vorhandensein von Aethylradikalen beruht, in der Weise resistent machen, dass sie eine anhaltende Wirkung haben.

Hypnotische Mittel werden in der Medicin in zweierlei Absicht verwendet, entweder um nur Schlaf zu erzeugen, oder um Schlaf und Schmerzlosigkeit durch eine nicht allzulange Zeit zu bewirken. Im ersteren Falle bedient man sich der Schlafmittel κατ' ἐξοχήν, welche intern oder subkutan verabreicht werden, im letzteren Falle der sogenannten Inhalationanästhetica, mittels welcher Schlaf und Unempfindlichkeit durch eine beliebige, genau regulirbare Zeit hervorgerufen wird. Die Substanzen der letzteren Gruppe werden ausschliesslich durch Inhalation beigebracht.

Die eigentlichen Schlafmittel sind meist in Wasser schlecht lösliche Substanzen oder es haben die wässerigen Lösungen Eigenschaften, die der subkutanen Injektion im Wege stehen. Nur das einzige Morphin ist ein subkutan injicirbares Hypnoticum. Man bemüht sich daher Mittel synthetisch darzustellen, welche neben starker hypnotischer Wirkung wasserlöslich und ohne lokale Nebenerscheinungen subkutan injicirbar sind.

Die Inhalationanästhetica entstammen zwei Gruppen, die eine basirt ihre Wirkungen auf dem Gehalt an Halogen in einer aliphatischen Bindung, die andere auf der Gegenwart von Aethylresten.

Die Schlafmittel lassen sich in drei Gruppen scheiden:

1. Substanzen, deren Wirkung auf dem Gehalt an Halogen beruht.
2. Substanzen, deren Wirkung auf dem Gehalt an Alkylradikalen beruht.
3. Substanzen, deren Wirkung auf einer Aldehyd- oder Ketongruppe beruht.

I. Gruppe.

Halogenhaltige Schlafmittel.

Das wichtigste Inhalationsanästheticum Chloroform hat neben dem Aether unbestritten die grösste Verbreitung auf diesem Gebiete. Die Nachtheile, die ihm zukommen, können meist durch die ungemein ausgebildete Technik der Narkose paralysirt werden.

Die vielfachen Todesfälle während der Chloroformnarkose, für die eine anatomische Begründung fehlte, wurden theilweise durch die leichte Zersetzbarkeit des Chloroforms und Bildung von toxischen Substanzen, wie Phosgen etc. erklärt, von denen man vermuthete, dass sie in Folge der Darstellung im Chloroform enthalten, eine Annahme, die nicht ganz zutrifft, da auch bei Narkose mit allerreinstem Chloroform Todesfälle beobachtet wurden. Die Darstellung des Chloroforms aus Chloral hat auch keinen Wandel geschaffen, denn auch das chemisch reinst dargestellte Chloroform verändert sich durch Oxydation mit Luft alsbald. Als bestes Schutzmittel gegen die Oxydation des Chloroforms durch den Sauerstoff der Luft erwies sich noch der von englischen Fabrikanten von jeher angewendete Zusatz von 2% absoluten Alkohols. Die Franzosen empfahlen zur Haltbarmachung einen Zusatz von Schwefel.

Von der unrichtigen Annahme, dass die Reindarstellung des Chloroforms genüge, um dieses ungefährlicher und haltbarer zu machen, gingen die Verfahren von Pictet und Anschütz aus. Pictet reinigte Chloroform, indem er es durch Kälte fest machte und den flüssigen Antheil durch Centrifugiren entfernte, Anschütz benützte die an und für sich interessante Thatsache, dass Salicylid mit Chloroform eine krystallisirende Doppelverbindung $\left(C_6H_4\genfrac{}{}{0pt}{}{^1CO}{_2O}\right)_4 + 2CHCl_3$ giebt, aus der Chloroform abdestillirt werden kann.

Diese Verbindung, welche auch bei gewöhnlicher Temperatur unter Abgabe von Chloroform verwittert, sollte auch als solche therapeutische Anwendung finden.

Salicylid erhält man durch Behandeln von Salicylsäure mit Phosphoroxychlorid in einem indifferenten Lösungsmittel. Man trennt von dem bei der gleichen Reaktion gebildeten Polysalicylid $\left(C_6H_4\genfrac{}{}{0pt}{}{^{1}CO}{_{2}O}\right)$ x durch Auflösen des Salicylids in heissem Chloroform.

Dass die hypnotische Wirkung des Chloroforms in innigem Zusammenhange mit dem Chlorgehalte steht, geht aus der Thatsache hervor, dass bei einer grossen Reihe aliphatischer Verbindungen der Eintritt von Chlor den neu entstandenen Substanzen hypnotische Eigenschaften verleiht.

Die rasch vorbeigehende Wirkung dieses Inhalationsanästheticums verhindert jedoch, es als Hypnoticum, welches stundenlang wirken soll, zu benützen.

Die narkotische Wirkung des Chloroforms ist chemisch lediglich auf den Chlorgehalt zu beziehen, auch eine vergleichende Betrachtung der folgenden Reihe beweist dies:

Methan CH_4 ist wirkungslos
CH_3Cl schwach narkotisch
CH_2Cl_2 stärker narkotisch
$CHCl_3$ narkotisch
CCl_4 narkotisch.

In dieser Reihe steigt die Intensität der narkotischen Wirkungen und ebenso die Nachhaltigkeit derselben mit der Zunahme der Chloratome.

Ferner wirkt Aldehyd leicht narkotisch, Trichloraldehyd sehr stark narkotisch. Aethylen ist fast wirkungslos, Chloräthylen macht zwar auch keine Narkose, jedoch Klopfen der Carotiden und Wärmegefühl über den ganzen Körper.

Dass das Chloroform dem Tetrachlorkohlenstoff für die Narkose vorgezogen wird, macht der Umstand, dass Tetrachlorkohlenstoff ähnliche Konvulsionen zur Folge hat, wie Methylenchlorid und deshalb ein gefährliches Gift ist, welches schleunigen Tod durch Herzstillstand hervorruft.

Als Chloroformersatzmittel wurden von den Halogensubstitutionsprodukten wohl mehrere empfohlen, ohne dass sie je mit dem Chloroform in eine ernstere Konkurrenz treten konnten. Methylenbichlorid CH_2Cl_2 wurde von England aus warm empfohlen, weil es kein Erbrechen verursacht.

Von Frankreich kam die Empfehlung des Methylchloroforms CH_3CCl_3 wegen seines höheren Siedepunktes und der gefahrlosen Narkose. Dieses Mittel setzt die Temperatur um 3—4 Grad herab.

Die chlorhaltigen Derivate des Aethylens, Aethylenchlorids z. B. $C_2H_4Cl_2$, wirken nach einzelnen Beobachtern ebenso krampferregend wie Methylenchlorid, haben aber eine eigenthümliche Nebenwirkung auf die Cornea, welche getrübt wird.

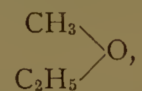
Aethylidenchlorid $CH_3.CHCl_2$ macht eine langsam eintretende und schnell vorübergehende Wirkung.

Die Aether der zweiatomigen Alkohole scheinen im allgemeinen weniger zu anästhesiren und gefährlicher zu sein, als die der einatomigen.

Auch die Bromsubstitutionsprodukte der niederen Kohlenwasserstoffe haben narkotische Wirkungen und lassen sich als Inhalationanästhetica für kurze leichte Narkosen mit Vortheil benützen. So das Bromäthyl C_2H_5Br, welches wenig giftig ist, während das Aethylenbromid $C_2H_4Br_2$ schon starke Giftwirkungen zeigt.

Auch das Bromoform $CHBr_3$ wirkt anästhetisch und wird gegenwärtig viel zum Koupieren von Keuchhustenanfällen benützt.

Die lokale Anästhesie, welche durch Chlormethyl CH_3Cl und ähnliche Halogensubstitutionsprodukte eintritt, steht in keiner Beziehung zum Chlorgehalte, sie ist lediglich bedingt durch den sehr niedrigen Siedepunkt der angewendeten Substanzen, welche beim Bespritzen der zu anästhesirenden Partie derselben rasch und viel Wärme entziehen und durch die Kältewirkung anästhesiren. Wie das gegenwärtig sehr viel angewendete Chlormethyl (Kelene genannt) wird mit etwas geringerem Erfolg auch der Aethyläther und der Hydramyläther von manchen angewendet. Es ist zu verwundern, dass man den Methyläthyläther



der einen sehr niedrigen Siedepunkt hat und leicht und billig darzustellen wäre, nicht für diese Zwecke eingeführt hat. Auch niedrig siedende Petroleumäther wurden für lokale Anästhesie durch Kälte in Anwendung gezogen. Es ist, wie wir wiederholen, für diese Wirkung nicht die Konstitution, sondern der Siedepunkt und die Flüchtigkeit der angewendeten Substanz allein von Bedeutung.

Liebreich hat angenommen, dass das Chloralhydrat $CCl_3.CH(OH)_2$ welches sich bekanntlich unter der Einwirkung von Alkalien in Chloroform und Ameisensäure spaltet, im Organismus eine ähnliche Zersetzung erfährt und dass dann das gebildete Chloroform die hypnotische Wirkung auslöst und hat auf Grund dieser Annahme das Chloralhydrat als Hypnoticum empfohlen. Wenngleich die Theorie der Wirkung des

Chloralhydrat als falsch zu bezeichnen ist, da es eine Umsetzung zu Chloroform nicht erfährt, so gebührt Liebreich das grosse Verdienst, neben dem Morphium ein sicheres Hypnoticum eingeführt zu haben.

Mering zeigte, dass Chloralhydrat im Organismus in Trichloräthylalkohol übergeht und nicht in Chloroform. Dieser Trichloräthylalkohol paart sich nun im Organismus mit Glykuronsäure und es entsteht die Urochloralsäure. Mering zeigte ferner, dass die Liebreich'sche Vorstellung, dass aus Chloralhydrat im Blute Chloroform, aus Crotonchloralhydrat $CCl_3.CH:CH.COH + H_2O$ im Blute Dichlorallylen, Salzsäure und Ameisensäure wird und dass das Dichlorallylen das wirksame falsch sei. Trichlorcrotonsaures Natrium $CCl_3.CH:CH.COONa$, welches schon in verdünnter alkalischer Lösung in der Kälte in Dichlorallylen $CCl_2.CH:CH$ übergeht, wirkt gar nicht schlafmachend. Ebenso auch die Trichloressigsäure nicht.

Binz hat die Schlaferzeugung insbesonders für die halogenhaltigen Substanzen in der Weise erklärt, dass sich freies Halogen abspaltet, welches auf das Protoplasma lähmend einwirkt. Jede arbeitende Zelle welche wir unter den Einfluss von Chlor- Brom- oder Joddämpfen setzen oder auf die wir aktiven Sauerstoff einwirken lassen, vermindert nach Binz ihre Arbeit oder stellt sie ganz ein. Je nach der Menge und Dauer dieses Einflusses nimmt sie dieselbe entweder wieder auf oder sie hat sie für immer eingestellt, d. h. entweder schläft die Zelle unter der lähmenden Last der fremden Gase, ihr innerer Aufbau bleibt ungestört oder sie ist todt, ihr innerer Aufbau war und bleibt zerrüttet.

Gegen diese Theorie des Schlaferzeugens lassen sich zahlreiche Einwendungen erheben. Man muss bedenken, dass so aktive Körper, wie freies Chlor oder Brom doch in erster Linie substituirend einwirken und stabilere Verbindungen entstehen würden.

Anderseits spalten nicht alle chlorhaltigen Schlafmittel das Halogen ab oder besser ausgedrückt, nach dem Einnehmen einiger halogenhaltiger Schlafmittel ist der Gehalt an anorganischen Chloriden im Harne nicht erhöht. So ist wohl nach Einathmung von Chloroform der Gehalt des Harnes an Chloriden erhöht, nicht aber nach Einnahme von Chloralhydrat.

Ferner kann man gegen diese Theorie einwenden, dass Tomasewicz keine narkotischen Effekte mit Trichloressigsäure, welche ja dem Chloral sehr nahesteht, erzielen konnte. Wohl hat dagegen Bodländer bei Wiederholung dieser Versuche an Hunden und Katzen statt an Kaninchen deutliche hypnotische Effekte erzielt, welche mit gleichen Dosen von Natriumacetat nicht hervorzubringen waren. Dieser Forscher konnte

weiter als beweisend für die Binz'sche Anschauung zeigen, dass Hexachloräthan C_2Cl_6 bei interner Verabreichung Schlaf macht und dass aktiven Sauerstoff abspaltende Körper wie jodsaures Natron, salpetrigsaures Natron und Ozon, wie Binz schon gezeigt, und auch Wasserstoffsuperoxyd, wie Bodländer nachwies, narkotische Wirkungen haben. Aber L. Hermann fand entgegen den Angaben Bodländers, dass die Trichloressigsäure keine Spur einer schlafmachenden Wirkung habe, sondern die Wirkung besteht in einer Lähmung. Bei weniger empfindlichen Thieren bringen mässige Dosen deutliche Reizerscheinungen hervor, die Grosshirnfunktionen werden durch das Gift gar nicht oder erst unmittelbar vor dem Tode afficirt, von Schlaf, Hypnose oder dergleichen konnte Hermann absolut nichts konstatiren. Auch sterben die Thiere wenn sie lähmende Dosen erhalten haben fast regelmässig, was auch gegen eine hypnotische Wirkung spricht.

Auch Mering behauptet mit trichlorkrotonsaurem Natrium keine hypnotischen Effekte erzielt zu haben.

Kast zeigte, dass die Theorie von Binz, nach welcher bei den gechlorten Schlafmitteln eine starke Chlorabspaltung auftritt, nicht nur für Chloralhydrat, sondern auch für Tetrachlorkohlenstoff CCl_4 und Dichloressigsäureäthylester $CCl_2H.COO.C_2H_5$ unrichtig ist, da diese Körper beim Einführen in den Organimus kein Chlor abspalten, aber hypnotisch wirken. Hingegen spaltet aber die Trichloressigsäure Chlor ab, ohne Schlaf zu machen.

Wie die Wirkung des Chloralhydrats im Organismus zu Stande kommt wissen wir wohl nicht, wir können sie aber sicher als Kombination der Wirkung des Chlorgehaltes mit einer konkurrirenden Wirkung der Aldehydgruppe auffassen. Für letzteren Umstand spricht das Verschwinden der schlafmachenden Eigenschaften mit der Oxydation der Aldehydgruppe zur Karboxylgruppe, deren Existenz den hypnotischen Effekt vernichtet, während der Uebergang der Aldehydgruppe in eine alkoholische durch Reduktion zum Trichloräthylalkohol $CCl_3CH_2.OH$ eine solche Vernichtung der hypnotischen Wirkung nicht mit sich bringt, da dem Trichloräthylalkohol ebenso wie dem Chloral die Eigenschaft zukommt, Schlaf zu erzeugen.

Bei der Anwendung des Chloralhydrat stellen sich aber gewisse Uebelstände ein. Vor allem hat Chloralhydrat den Nachtheil, dass es sich nicht wie Morphin subkutan injiciren lässt. Ferner hat es wie alle chlorhaltigen Schlafmittel, schädliche Nebenwirkungen auf das Herz, die den Schlafmitteln, deren Wirkung auf Aethylgruppen beruht, nicht zukommen. Diese Eigenschaften des Chlorals lassen sich wohl nicht

vermeiden. Aber es sind Versuche zahlreicher Art gemacht worden, um das unangenehme Brennen im Magen nach Einnahme von Chloralhydrat zu beseitigen, ebenso wie den keineswegs angenehmen Geschmack dieses Mittels.

Für Synthesen dieser Art bot die sehr reaktionsfähige Aldehydgruppe einen willkommenen Anhaltspunkt.

Die Aldehydgruppe des Chlorals ruft den Erregungszustand, welcher sich vor dem Eintritte des hypnotischen Effektes zeigt, hervor. Die Festlegung der Aldehydgruppe würde daher anscheinend diese erregende Wirkung vermeiden lassen; aber dieses ist keineswegs der Fall, weil alle diese Verbindungen mit festgelegter Aldehydgruppe in der Weise zur Wirkung gelangen, dass die Aldehydgruppe regenerirt wird, d. h. dass das Chloral aus der Verbindung wieder frei wird.

Es zeigte sich nämlich die sehr merkwürdige Erscheinung, dass nur jene Verbindungen, aus denen sich leicht Chloral regenerirt, den gewünschten hypnotischen Effekt noch beibehalten, während stabilere Verbindungen oft starke toxische Effekte äussern, ohne hypnotische Eigenschaften in gleichem Maasse, wie das Chloral, zu besitzen.

Von allen diesen Derivaten des Chlorals, welches ja nur wegen seiner grossen Billigkeit und weil es als erstes künstliches Hypnoticum in Verwendung kam noch benützt wird, ohne vor den Schlafmitteln der anderen Gruppen besondere Vortheile zu besitzen, konnte keines recht zur Geltung kommen, da ihnen allen mehr oder weniger, wenn sie schon hypnotisch wirken, die Nachtheile der Grundverbindung insbesonders die schädliche Einwirkung auf Herz und Respiration zukommt.

Eine Gruppe dieser Körper besteht aus Verbindungen, in denen versucht wurde, die Aldehydgruppe durch einen basischen Rest festzulegen.

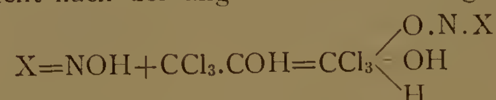
Nesbitt stellte zu diesem Zwecke das Chloralammonium d. i. den Trichloramidoäthylalkohol $CCl_3CH(NH_2).OH$ dar in der Absicht, die Wirkung des Chlorals auf Respiration und Herz aufzuheben.

Ferner wurde dargestellt das Chloralimid $CCl_3\text{-}CH{=}NH$, letztere Verbindung ist sehr beständig und hat den Vortheil, wasserunlöslich zu sein.

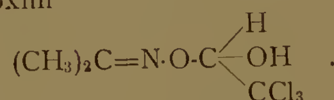
Mering stellte das Chloralamid $CCl_3.CH(OH)\text{-}NHCHO$ (Name für Chloralformamid) dar durch Kondensation von Chloral und Formamid, es ist schwach bitter und wirkt hypnotisch. Es wird langsam daraus im Organismus Chloral abgespalten. Es hat aber unangenehme Nebenerscheinungen, wie rauschähnliche Zustände und Temperaturherabsetzung, wirkt ferner schwächer als Chloralhydrat.

Das Chloralcyanhydrat CCl_3-CH(OH)CN hat reine Blausäurewirkung, gegen die der hypnotische Effekt völlig zurücktritt. Die Substanz ist schwer zersetzlich.

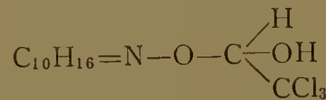
Zu gleichem Zwecke wurde Chloral mit Aldoximen, Ketoximen und Chinonoximen kondensirt, doch haben diese Produkte keine Verwendung gefunden. Sie sind alle in Wasser schwer löslich. Ihre Bildung geschieht nach der allgemeinen Gleichung



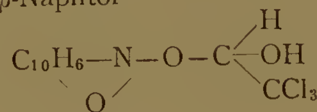
Man lässt Acetoxim in Petroläther gelöst mit Chloral reagiren und erhält Chloralacetoxim



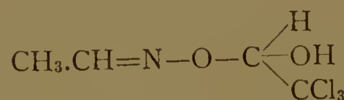
Analog erhält man Chloral-Camphoroxim



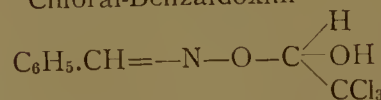
ferner Chloral-Nitroso-β-Naphtol



Chloral-Acetaldoxim



Chloral-Benzaldoxim



Ebenfalls ein Präparat, welches in der Absicht, die Aldehydgruppe festzulegen, dargestellt wurde, ist eine Verbindung von Chloral mit Hexamethylentetramin $(CH_2)_6N_4$. Sie wird gewonnen durch Vermischen koncentrirter Lösungen beider Substanzen, wobei die neue Substanz auskrystallisirt.

Später wurde noch die Herstellung des Hexamethylentetramin trichloral empfohlen, welche durch Mischen von 7 Theilen der Base in Chloroform gelöst mit 25 Theilen einer chloroformigen Chloralhydratlösung geschieht.

Es wurde weiters die Festlegung der Aldehydgruppe durch verschiedene Kondensationen mit Zucker versucht.

Henriot und Richet suchten Verbindungen in die Therapie einzuführen, welche erst durch eine Spaltung im Organismus die wirksame Komponente das Chloral zu bilden vermögen. Sie experimentirten zuerst mit Chloraliden, besonders mit dem Milchsäurechloralid. Letzteres besitzt aber keine hypnotische Wirkung, ruft hingegen schwere Störungen, epileptiforme Anfälle mit intensiver Bronchialsekretion und Asphyxie hervor.

Heffter kondensirte Glukose mit wasserfreiem Chloral und erhielt so unter Wasserabspaltung die Chloralose = Anhydroglykochloral $C_8H_{11}Cl_3O_6$, welche tiefen Schlaf erzeugen konnte.

Viele französische und italienische Autoren berichteten aber über vorübergehende Vergiftungserscheinungen, motorische Störungen sowie Störungen der Psyche und Respiration und starke Schweissausbrüche bei Anwendung der Chloralose, während andere Autoren sie sehr rühmten.

Die Ursache dieser differenten Anschauungen liegt darin, dass bei der Reaktion zwischen dem wasserfreien Chloral und dem Traubenzucker sich neben der Chloralose eine zweite Substanz, die Parachloralose, bildet, welche unlöslich ist und der keine hypnotischen Effekte zukommen. Hingegen kommen dieser Substanz nach Mosso toxische Wirkungen zu, die sich in Erbrechen, Temperaturerhöhung, welche von Temperaturabfall gefolgt ist, äussern. Denn nur diejenigen Chloralverbindungen wirken hypnotisch, aus denen der Organismus das wirksame Chloral abzuspalten vermag, die andern wirken in Folge des Chlorgehaltes giftig, aber nicht hypnotisch.

Statt des Traubenzuckers verwendeten Henriot und Richet Pentosen. Die Arabinose geht wie der Traubenzucker zwei Verbindungen mit dem Chloral ein, eine leicht lösliche die Arabinochloralose und eine schwer lösliche, die Parabinochloralose. Die Wirkung der Arabinochloralose ist schwächer, als der Glykochloralose. Bei der Arabinochloralose tritt nicht, wie bei der Glykochloralose ein Stadium gesteigerter Erregbarkeit auf, welches dagegen die Xyloseverbindung hervorzurufen scheint.

Die letale Dosis der Arabinochloralose ist doppelt so gross, wie die der Glykochloralose, aber auch die hypnotische Dosis ist viel höher. Arabinochloralose soll Schlaf ohne Reizungsperiode machen.

Der Unterschied in der Wirkung zwischen der Pentose- und Hexosechloralose wird sich jedenfalls am einfachsten durch die grössere

oder geringere Stabilität und Spaltbarkeit der Verbindungen im Organismus erklären lassen.

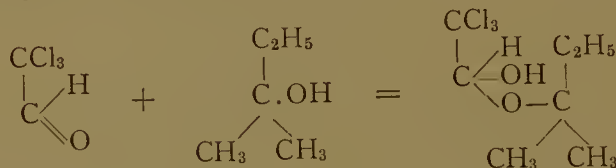
Eine weitere Gruppe von Schlafmitteln, die Chloralderivate sind, wurde durch Kombination des Chlorals mit hypnotisch oder analgetisch wirkenden Körpern geschaffen. Auch aus dieser Gruppe konnte kein Körper mit werthvollen neuen Eigenschaften oder Effekten gefunden werden. Alle führten nur ein ephemeres Dasein. Die Betrachtung der Verbindungen dieser Gruppe zeigt nur wiederholt, wie aussichtslos es ist durch Kombination von zwei Körpern ähnlicher Wirkung wesentlich bessere Effekte zu erzielen. Gewöhnlich leisten solche Substanzen kaum mehr als eine Mischung der beiden Ausgangsprodukte.

Königs kondensirte Chloral mit dem ebenfalls hypnotisch wirkenden Aceton zu Chloralaceton $CCl_3.CHOH.CH_2.CO.CH_3$. Dieses geht im Organismus in Trichloräthylidenaceton $CCl_3.CH:CH.CO.CH_3$ über.

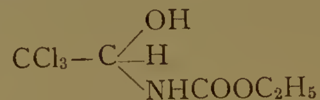
Der Körper hat nur schwach narkotische Effekte.

Ein Kondensationsprodukt des Chlorals mit dem an und für sich schon hypnotisch wirkenden Amylenhydrat ist das Dimethyläthylkarbinolchloral (Dormiol). Es ist flüssig und von brennendem Geschmack, in Wasser unlöslich. Es ist keineswegs weniger giftig als Chloralhydrat und steht diesem in der Art und Weise der Wirkung sehr nahe.

Die Darstellung erfolgt, indem man Amylenhydrat mit etwas mehr als der berechneten Menge Chloral versetzt. Die Temperatur soll 70° nicht übersteigen. Das Produkt ist wasserlöslich



Chloralurethan sollte die hypnotischen Effekte des Aethylurethans mit denen des Chlorals verbinden.



Es besitzt dem Aethylurethan ähnliche, wenn auch weniger verlässliche hypnotische Wirkungen. In Thierversuchen konnten französische Autoren zeigen, dass beim Chloralurethan der hypnotische Effekt vor dem toxischen zurücktritt, auch ist der durch das Präparat hervorgerufene Schlaf konstant mit einer Lähmung des Hintertheiles verbunden. Grössere Dosen erzeugen statt des Schlafes Respirations-

störung, Diarrhoe, reichliche Diurese, Salivation und Hautjucken. Die Substanz scheint mit dem Schlafmittel Uralium von Popi identisch zu sein.

Wenn man Chloral und Urethan kondensirt, kann man zu zwei verschiedenen Verbindungen gelangen, je nachdem, ob man Alkohol mitreagiren lässt oder nicht. Das sogenannte Chloralurethan



$$CCl_3-CH(OH)-NH-COO.C_2H_5$$

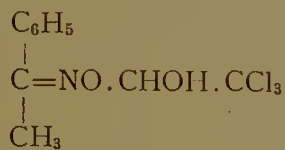
bildet sich bei der Einwirkung von starker Salzsäure auf Chloral und Urethan bei gewöhnlicher Temperatur.

Unter dem Namen Somnal wurde ein äthylirtes Chloralurethan empfohlen, welches entsteht, wenn man gleiche Theile Urethan, Chloralhydrat und Alkohol bei 100 ° im Vakuum auf einander einwirken lässt. Die empirische Formel $C_7H_{12}Cl_3O_3$ dieser Substanz unterscheidet sich daher von dem Chloralurethan durch den Mehrgehalt von C_2H_4. Das Produkt ist wasserlöslich.

Interessant sind die Tappeiner'schen Untersuchungen über die Kondensationen des Chlorals mit Schlafmitteln der aromatischen Reihe. So hat das Chloralacetophenon, eine Kombination des Chlorals mit dem Acetophenon (Hypnon) $CCl_3..CHOH.CH_2.COC_6H_5$ nicht die geringste narkotische Wirkung. Es entsteht daraus im Organismus Trichloräthyliden-Acetophenon $CCl_3.CH:CH.CO.C_6H_5$ unter Wasseraustritt. Einen solchen Vorgang hat nur noch Jaffe beobachtet, wo nach Verfütterung von Furfurol Furfuracrylsäure $C_4H_3O.CH:CH.COOH$ im Harne auftrat. Furfurol tritt hierbei mit Essigsäure unter Bildung einer ungesättigten Bindung zusammen.

Trichloräthyliden-Acetophenon sowie seine Muttersubstanz das Chloralacetophenon machen heftige Entzündungen und starke Blutungen. Hingegen ist bei Hunden die Schlafwirkung des Kondensationsproduktes im Vergleiche zum Chloral äusserst schwach.

Im Gegensatze hierzu wirkt nach der Angabe von Jensen ein Chloralacetophenonoxim der folgenden Konstitution

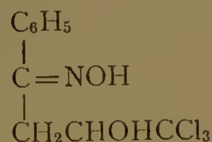


$$\begin{array}{l} C_6H_5 \\ | \\ C{=}NO.CHOH.CCl_3 \\ | \\ CH_3 \end{array}$$

als Schlafmittel schon in kleineren Dosen als Chloral, zugleich hat es noch eine curareähnliche Einwirkung auf die motorischen Nervenendigungen. Die Darstellung dieser Substanz geschieht auf die Weise, dass

man wasserfreies Chloral und Acetophenonoxim in molekularen Mengen in Benzol oder Petroläther zusammenbringt, es krystallisirt dann bei gewöhnlicher Temperatur der gewünschte Körper.

Hingegen scheint das Chloralacetophenonoxim der Konstitution



sich ähnlich wie Chloralacetophenon selbst zu verhalten, nämlich giftig, aber nicht hypnotisch wirkend.

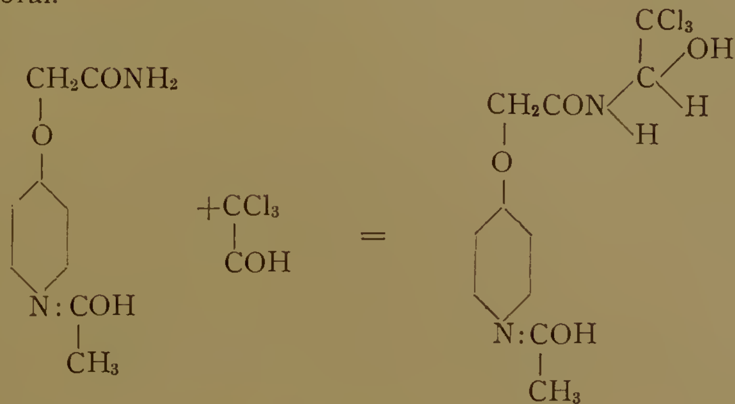
Es lassen sich folgende allgemeine Regeln für die Kondensationsprodukte des Chlorals aufstellen.

Die Kondensationsprodukte der aromatischen Reihe haben keine oder nur sehr schwache hypnotische Wirkungen. Die Kondensationsprodukte der aliphatischen Reihe haben erheblich stärkere Wirkungen, welche sich aber sofort über das ganze Centralnervensystem ausbreiten und schon bei unvollständiger Lähmung des Grosshirns das Athmungs- und Gefässcentrum stark beeinflussen.

Kondensirt man Chloral mit Antipyrin, so entstehen verschiedene Körper. Das Dehydromonochloralantipyrin ist ganz unwirksam. Hingegen ist das Monochloralantipyrin wirksam und der Schlaf, den dieser Körper erzeugt, hängt nicht allein von dem Chloralgehalt ab, da gleiche Dosen von Hypnal, wie diese Substanz benannt wird und Chloralhydrat fast gleich starke hypnotische Wirkungen zeigen. Der Körper entsteht durch Mischen starker Lösungen von Antipyrin und Chloral. Er ist geruchlos, nicht reizend und geschmacklos, in kleinen Dosen analgetisch wirkend. Gley konnte zeigen, dass Mono- und Bichloralantipyrin genau dieselbe physiologische und toxische Wirkung zeigen wie Chloral und doch steht die toxische Dosis dieser beiden Substanzen nicht im Verhältniss zu der Menge Chloral das sie enthalten. Die tödtliche Dosis für beide beträgt ungefähr 1 g pro kg Thier, was für ersteres 0.47 g und für letzteres 0.66 g Chloral entspricht. Die toxische Dosis des Chlorals an sich muss mindestens zu 0.70 bis 0.75 g geschätzt werden. Die Giftigkeit des Chlorals wird also durch Gegenwart von Antipyrin bedeutend erhöht.

In ähnlicher Absicht, die unangenehmen Nebenwirkungen des Chloralhydrats auf das Nervensystem durch Einführung einer das Nervensystem beruhigenden und antipyretischen Substanz in die Verbindung zu paralysiren, wurde das p-Acetamidophenoxyacetamidchloral

dargestellt und zwar durch Mischen von p-Acetamidophenoxylacetamid mit Chloral.



Im Coffeinchloral, einem Additionsprodukte des Chlorals und Coffeins, tritt die Caffeinwirkung anscheinend ganz zurück gegenüber der des Chlorals, wie überhaupt mit Ausnahme der Blausäureverbindung bei allen ähnlich zusammengesetzten Chloralverbindungen fast ausschliesslich die Chloralwirkung zur Geltung gelangt.

Man erhält Coffeinchloral, welches leicht in Wasser löslich ist, wenn man in eine warme Lösung von 300 Th. Chloralhydrat in 300 Th. Wasser 380 Th. Coffein einträgt. Es krystallisirt beim Erkalten die Verbindung $C_8H_{10}N_4O_2+H_2O+CCl_3.CH(OH)_2$ heraus. Die Absicht, welche den Darsteller geleitet hat, mag gewesen sein, durch Einführung des Herztonicums Coffein in das Chloral, die herzschwächende Wirkung des letzteren zu unterdrücken.

Nach einem der Firma Kalle & Co. ertheilten Patent, gehen p-Amido-m-oxybenzoesäureester und m-Amido-p-Oxybenzoesäureester, welche, wie erwähnt, unter dem Namen „Orthoform" und „Orthoform neu" als lokal-anästhetisch wirkende Antiseptica empfohlen werden, mit Chloral Verbindungen erhöhter hypnotischer Wirkung ein, die den Vorzug haben, geschmacklos zu sein. Die Darstellung dieser beiden isomeren Chloralverbindungen geschieht entweder durch Zusammenreiben molekularer Mengen Ester mit Chloral oder durch Eintragen der Ester in geschmolzenes Chloralhydrat. Hierbei werden 1 bezw. 2 Mol. Wasser abgespalten. Beide Verbindungen sind in Wasser sehr schwer löslich und lassen sich aus Lösungsmitteln nicht umkrystallisiren. Beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren entwickelt sich Chloral.

Wenig verwendet wurde statt des Chloralhydrats das Butylchloral $CCl_3.CH_2.CH_2.COH$.. Es übt eine starke, aber vorübergehende

hypnotische Wirkung aus und hat dem Chloralhydrat gegenüber den Nachtheil, dass es stärker als jenes den Magen reizt.

Wie den gechlorten so kommt auch den gebromten aliphatischen Verbindungen und auch den jodirten, wenn auch in viel schwächerem Grade, eine hypnotische Wirkung zu.

Nach Steinauer erzeugt das dem Chloralhydrat entsprechende Bromalhydrat $CBr_3.COH + H_2O$ zuerst Aufregung, dann tritt ein hypnotischer Zustand ein, dem schliesslich ein allmäliges Erlöschen der Respirations- und Herzthätigkeit folgt. Doch bietet das Bromalhydrat dem Chloralhydrat gegenüber in der therapeutischen Anwendung nur Nachtheile.

Monobromtrimethylkarbinol äussert keine hypnotischen Wirkungen wohl aber eine vollständige kaum zwei Stunden dauernde Lähmung der Hinterläufe.

Während die aromatischen Halogensubstitutionsprodukte im allgemeinen keine hypnotische Wirkung zeigen, wird merkwürdiger Weise vom Tribromsalol (Cordol) von Rosenberg und Dassonville behauptet, dass es neben seiner hämostatischen Wirkung auch ein gutes Hypnoticum sei. Wenn sich diese Angabe bewahrheiten würde, so wäre dieser Körper eine unerklärte Ausnahme von der angeführten Regel.

Vom Jodoform CHJ_3 behauptet Binz, dass es intern verabreicht narkotisch und hypnotisch wirkt.

Jodal, den Monojodaldehyd $CH_2J.COH$ haben Harnack und Witkowski untersucht und gefunden, dass es in seiner schlafmachenden Wirkung dem Chloralhydrat in keiner Weise gleicht, vielmehr werden die höheren psychischen Centren durch das Jodal nur wenig und spät afficirt. Auch ist die Gefahr der Herzlähmung grösser als beim Chloralhydrat.

Bromalhydrat übt von allen diesen analogen Verbindungen die stärkste Lokalwirkung aus, an der Applikationsstelle werden die Muskeln in kürzester Zeit todtenstarr.

II. Gruppe.

Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Alkyl beruht.

Im allgemeinen Theile wurde schon auseinandergesetzt, wie die Alkylreste und die Alkohole den Eigenschaften der fetten Kohlenwasserstoffe entsprechend, starke schlafmachende Eigenschaften be-

sitzen. Vorzüglich kommt diese narkotische Wirkung dem Aethylreste in einer grossen Reihe von Verbindungen zu, einem Reste, der leicht innige Beziehungen der eingeführten Substanz zum Centralnervensystem herstellen kann.

Während aber vom Aethylalkohol selbst erhebliche Dosen verbraucht werden, um Schlaf hervorzurufen, werden wir eine Reihe von Verbindungen kennen lernen, bei denen schon relativ kleine Dosen Schlaf erzeugen, obgleich auch bei diesen Körpern die physiologische Wirkung sich nur auf den Aethylrest beziehen lässt.

Dieser grosse Unterschied in der Dosirung und der Wirkung lässt sich keineswegs durch die Angewöhnung aller Individuen an den Aethylalkohol erklären, vielmehr müssen wir annehmen, dass deshalb so grosse Dosen von Alkohol benöthigt werden, weil der Alkohol allenthalben in den Geweben des Organismus der Oxydation ausgesetzt und zum Zustandekommen des Schlafes eine specifische Einwirkung auf das Grosshirn nothwendig ist; die anderen zu erwähnenden Substanzen hingegen zeichnen sich durch einen mehr oder weniger resistenten chemischen Aufbau aus, so dass es durch diese Resistenz ermöglicht wird, dass die ganze Dosis in dem zur Selektion am meisten disponirten Organ zur Geltung und Wirkung kommt.

Von den fetten Kohlenwasserstoffen, deren Wirkung schon mehrfach besprochen wurde, wirkt nach Lüssem das Methan CH_4 als leichtes Hypnoticum. In höheren Koncentrationen ruft es ausgesprochenen, aber flüchtigen Schlaf hervor. Aethylen C_2H_4 hingegen wirkt stärker betäubend, 70—80 % erzeugen einen sehr anästhetischen Schlaf. Keiner von diesen Kohlenwasserstoffen eignet sich jedoch als Inhalationsanästheticum für die Zwecke der Narkose.

Für die Alkohole sind verschiedene Umstände entscheidend. Vor allem die Werthigkeit. Nur die einwerthigen Alkohole sind stark hypnotisch wirkend. Je mehr der Reichthum an Sauerstoff anwächst (durch Eintritt von Hydroxylen), desto geringer ist der hypnotische Effekt. Dem Glycerin kommen überhaupt keine hypnotischen Eigenschaften mehr zu.

Bei der Untersuchung der primären, sekundären und tertiären Alkohole konnten Schneegans und Mering folgende Verhältnisse feststellen:

Primäre Alkohole.

Methylalkohol (acetonfrei) 6—12 g beim Kaninchen wirkungslos,
Aethylalkohol 7 g Trunkenheit, 12 g Schlaf,

Propylalkohol $CH_3-CH_2.CH_2OH$ Schlaf, 12 g Tod nach 5 Stunden, Schlaf nach 5 Minuten,

norm. Butylalkohol $CH_3-CH_2-CH_2-CH_2OH$ 3 g Trunkenheit, 7 g Schlaf und Tod,

Isoamylalkohol $\frac{CH_3}{CH_3}>CH-CH_2-CH_2OH$ 2 g Halbschlaf.

Sekundäre Alkohole.

$\frac{CH_3}{CH_3}>CH.OH$. Dimethylkarbinol (sek. Propylalk.) 2 g Halbschlaf,

$\frac{CH_3}{C_2H_5}>CHOH$ Aethylmethylkarbinol (sek. Butylalk.) 2 g Halbschlaf,

$\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>CHOH$ Diäthylkarbinol (sek. Amylalk.) 2 g Schlaf.

Tertiäre Alkohole.

$(CH_3)(CH_3)(CH_3)\equiv C-OH$ Trimethylkarbinol (tert. Butylalk.) 4 g Schlaf,

$(CH_3)(CH_3)(C_2H_5)\equiv C-OH$ Dimethyläthylkarbinol (tert. Amylalk. [Amylenhydrat]) 2 g Schlaf von 8—9 Stunden

$(C_2H_5)(C_2H_5)(C_2H_5)\equiv C-OH$ Triäthylkarbinol (tert. Heptylalk.) 1 g 10—12 Std. Schlaf, Athmung mühsam, kleinere Dosen stark erregend.

Die primären Alkohole wirken weniger narkotisch als die sekundären, die sekundären Alkohole weniger als die tertiären. — Die Alkohole wirken im allgemeinen um so stärker, je länger die unverzweigte Kette von Kohlenstoffatomen ist, die sie enthalten.

Bei den tertiären Alkoholen ist die Wirkung abhängig von der Art der Alkoholradikale, welche mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbunden sind. Ist nur das Radikal Methyl vertreten wie beim Trimethylkarbinol, so ist die Wirkung eine relativ schwache, grösser ist sie, wenn ein Aethyl eintritt und nimmt zu mit der Anzahl der mit dem tertiären Kohlenstoffatom verbundenen Aethylgruppen.

Die mit Aethylradikalen substituirten Harnstoffe zeigten folgende Verhältnisse:

Substituirte Harnstoffe.

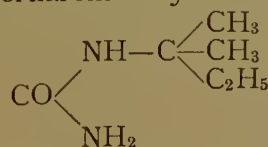
a) Derivate mit primären Alkoholradikalen.

Aethylharnstoff $CO<\frac{NH(C_2H_5)}{NH_2}$ 3—4 g ohne jede Wirkung.

Triaethylharnstoff $CO<\frac{NHC_2H_5}{N(C_2H_5)_2}$ 3 g Ermattung aber kein Schlaf. Tod unter Krämpfen. Anscheinend im Organismus zersetzt in Aethylaminbasen (welche unwirksam).

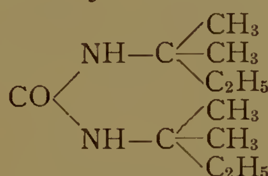
b) Derivate mit tertiären Alkoholradikalen.

Amylharnstoff mit tertiärem Amyl



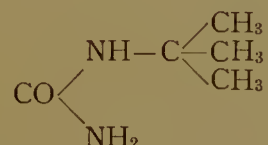
recht wirksames Hypnoticum, wirkt stärker als Amylenhydrat und ist angenehmer zu nehmen, wird im Organismus fast vollständig verbrannt. Schlaf tritt später ein als bei Amylenhydrat, da der Harnstoff wegen seiner schweren Löslichkeit im Organismus nur langsam zersetzt wird.

Diamylharnstoff.



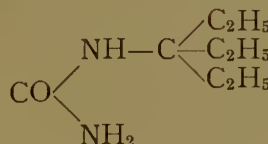
ohne jegliche Wirkung. Der Körper ist sehr beständig und gelangt unzersetzt in den Harn.

Butylharnstoff mit tertiärem Butyl.



macht in 4 g Dosen Schlaf

Heptylharnstoff mit tertiärem Heptyl.



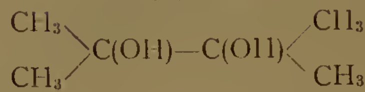
sehr schwer löslich.

1 g macht nach 2 Stunden Schlaf und vorher Trunkenheit.

Die durch primäre Alkoholradikale einfach und mehrfach substituirten Harnstoffe wirken nicht narkotisch, wohl aber die mit tertiären Alkoholradikalen versehenen Harnstoffe; hier gilt wiederum das Gesetz, dass ein mit dem tertiären Kohlenstoffsatom verbundenes Aethyl stärker wirkt, als Methyl. Daher besitzen die mit tertiärem Butyl $-C{<}(CH_3)(CH_3)(CH_3)$ versehenen Harnstoffe eine geringere hypnotische Wirkung als diejenigen, welche tertiäres Amyl $-C{<}(C_2H_5)(CH_3)(CH_3)$ oder gar tertiäres Heptyl $-C{<}(C_2H_5)(C_2H_5)(C_2H_5)$ enthalten.

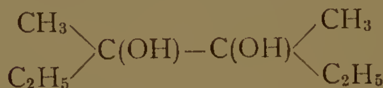
Pinakone.

Methylpinakon.



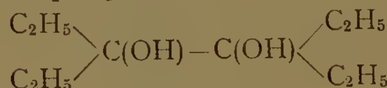
10 g Pinakon machen Schlaf.

Methyläthylpinakon.



2 g Schlaf. Leichte Krämpfe.

Propiopinakon (Aethylpinakon).

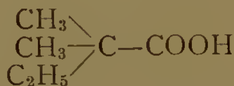


fast unlöslich.

1.5 g starker Schlaf, sehr lang dauernd.

3 g nach 2 Stunden Schlaf.

Dimethyläthylessigsäure.

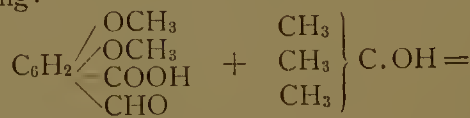


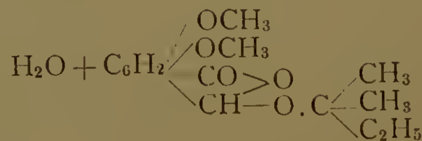
Nach: 3.5 g Schlaf. 2 g kein Schlaf. Trunkenheit.

4.5 g Schlaf und Tod.

Die Pinakone wirken narkotisch, Methylpinakon in geringerem Grade, nicht mehr wie Aethylalkohol, Methyläthylpinakon stärker und Diäthylpinakon (Propiopinakon) am stärksten.

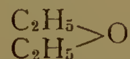
Die hypnotischen Eigenschaften des Dimethyläthylkarbinols suchte Carl Goldschmidt mit denen der schwach schlafmachend wirkenden Opiansäure durch Synthese des Esters zu verbinden. Es gelingt Opiansäureester der tertiären Alkohole darzustellen und zwar solche der γ-Oxylactonformeldurch Kochen der Säure mit Alkohol und Eingiessen der Flüssigkeit in verdünnte Sodalösung. Die Reaktion verlauft nach folgender Gleichung:





Diese Zusammenstellung weist schon den hypnotischen Charakter der Alkylgruppen, insbesondere der Aethylgruppe, deutlich nach. Als Inhalationsanästhetica lassen sich jedoch die Alkohole selbst nicht benützen, da ihr Siedepunkt zu hoch und ihre Flüchtigkeit zu gering ist.

Hingegen hat der Aethyläther



$$\genfrac{}{}{0pt}{}{C_2H_5}{C_2H_5}{>}O$$

mit seiner festen Bindung zweier Aethylgruppen durch Sauerstoff eine intensive narkotische Wirkung.

Eine feste Bindung der Aethylgruppe als Aethoxygruppe verleiht einer grossen Menge von Substanzen narkotische Wirkungen, wir wollen hier nur an die narkotische Wirkung des Aethoxycoffeins und an die analgetische Wirkung des Phenacetins erinnern.

Wenn man den Aethylgruppen eine gewisse Resistenz gegen die oxydativen Einflüsse des Organismus in der Weise verleiht, dass man sie in nicht leicht abzusprengende Verbindungen bringt, so erhält man meist schon in kleinen Dosen wirksame Schlafmittel, deren Wirkung nur auf den darin enthaltenen Aethylrest sich beziehen lässt.

Wir werden im Folgenden eine grosse Reihe solcher Verbindungen kennen lernen.

Die Säuren der Fettreihe besitzen wahrscheinlich in Folge des Vorhandenseins der Karboxylgruppe keine narkotischen Effekte, ausgenommen ist einzig und allein die Dimethylessigsäure



$$\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}{>}CH.COOH$$

welche ein tertiäres Kohlenstoffatom enthält.

Hingegen macht die Alkylgruppe in Esterbindung Schlaf. Das Urethan ist der Karbaminsäureäthylester. Es wirkt stark narkotisch, ohne auf den Blutdruck einen im Vergleich zum Chloralhydrat nennenswerthen Einfluss auszuüben. Während das Chloralhydrat die Ursprünge der Gefässnerven sehr energisch lähmt, afficirt nach Schmiedeberg Urethan sie nicht in demselben Sinne. Das Urethan, dessen Wirkung nur auf dem Vorhandensein der einen Aethylgruppe in Esterbindung beruht, gehört zu den schwächeren Schlafmitteln. Binet hat vergleichende Untersuchungen über verschiedene Glieder der Urethanreihe angestellt und gefunden, dass die ersten Glieder der Urethanreihe das Methylurethan



$$CO{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{OCH_3}$$

und das Aethylurethan oder Urethan schlechtweg genannt



$$CO{<}\genfrac{}{}{0pt}{}{NH_2}{OC_2H_5}$$

umso wirksamer sind, je höher das Molekulargewicht ihres Alkoholradikals ist. Führt man in die NH_2-Gruppe der Urethane das Essigsäureradikal ein, so wird die physiologische Eigenschaft nicht modificirt, aber die Giftigkeit wird um das betreffende Substanzgewicht herabgesetzt.

Bei Warmblütlern sind die relativen Giftigkeiten: Acetylmethylurethan 1, Acetyläthylurethan $1^1/_2$, Methylurethan 2, Aethylurethan 4. Die molekulare Giftigkeit (als solche bezeichnet Binet die toxische Dosis dividirt durch das Molekulargewicht) sinkt in gleicher Weise durch Einführung des Essigsäureradikals in die Amidogruppe der Urethane. Methylpropylcarbinolurethan soll doppelt so stark wirken wie Chloral.

Alle Körper der Urethanreihe wirken durch eine Narkotisirung des Centralnervensystems mit Erhaltung aller lebenswichtigen Funktionen. Bei toxischen Dosen erliegen die Thiere im Kollaps unter Abkühlung und Herzschwäche.

Baldi konnte narkotische Effekte durch Einführung von fetten Kohlenwasserstoffresten in unwirksame aromatische Verbindungen erhalten. Hiebei zeigten sich interessante Verhältnisse, welche die Abhängigkeit der hypnotischen Wirkung nicht nur von dem Vorhandensein, sondern auch von der Stellung und Bindungsweise der Alkylgruppe beweisen.

Orthoamidophenol ist zum Unterschiede von den Phenolen und dem Anilin im Organismus nicht wirksam. Es wird aber wirksam, wenn man für den Amidwasserstoff und den Hydroxylwasserstoff die Alkoholradikale der Fettreihe substituirt. Dasselbe erhält narkotische Eigenschaften, wenn der Hydroxylwasserstoff durch ein Alkoholradikal der Fettreihe substituirt wird und das NH_2 intakt bleibt, oder wenn man den H der Gruppe NH_2 derart substituirt, dass das Alkoholradikal der Fettreihe nicht direkt mit dem N, wohl aber durch Vermittlung anderer Atomgruppen wie $N\text{-}NO\text{-}OC_2H_5$ verbunden ist; das Molekül des Orthoamidophenols spaltet sich im Organismus nicht, es verbindet sich aber mit dem Schwefel, wie dieses auch mit dem Anilin geschieht und geht in dieser Verbindung in den Harn über, welcher eine rothbraune Farbe zeigt.

Cyanursäure ist im Organismus nicht wirksam und wandelt sich wahrscheinlich in Harnstoff um, indem sie sich entweder mit 3 Molekülen Ammoniak verbindet oder indem eine Hydratation stattfindet. Von den beiden Aethyläthern der genannten Säure besitzt nur der normale $(CN)_3(OC_2H_5)_3$ narkotische Eigenschaften.

Urethan geht auch in grossen Dosen verabreicht nicht in den Harn über, sondern wandelt sich wahrscheinlich in derselben Weise wie die Cyanursäure in Harnstoff um. —

Alles weist darauf hin, dass die Schlafmittel, welche den Aethylrest in einer festen Bindung enthalten, Hypnotica von sicherer Wirkung sind, Hypnotica, welche durch den Mangel schädlicher Nebenwirkungen auf das Herz und die Respiration dem Chloralhydrat und seinen Derivaten vorzuziehen sind.

Trotzdem war die Auffindung der wichtigsten Gruppe der hypnotischen Mittel, deren Wirkung auf Alkylresten beruht, nicht etwa Sache der Ueberlegung, sondern vielmehr einem Zufalle zu verdanken und die Theorie war hier die Tochter und nicht die Mutter der Erfindung.

Bei Verfütterung von Sulfonal an Thieren machten Baumann und Kast die grundlegende Beobachtung, dass dieser Substanz hypnotische Eigenschaften zukommen.

Hierauf untersuchten Baumann und Kast eine grosse Reihe von Sulfonen, von denen Sulfonal und Trional gegenwärtig in der Therapie jene grosse Rolle spielen.

Es zeigten sich hierbei folgende interessante Umstände:

Disulfone, in welchen die Sulfongruppen an verschiedenen Kohlenstoffatomen gebunden sind, sind unwirksam:

1. Diäthylsulfon $(C_2H_5)_2SO_2$ unwirksam und wird grösstentheils unverändert ausgeschieden.

2. Aethylendiäthylsulfon $\begin{array}{l} CH_2SO_2C_2H_5 \\ | \\ CH_2SO_2C_2H_5 \end{array}$ wirkungslos, unverändert im Harn ausgeschieden.

3. Methylendimethylsulfon $CH_2<\begin{smallmatrix} SO_2CH_3 \\ SO_2CH_3 \end{smallmatrix}$ unwirksam, unverändert im Harn.

4. Methylendiäthylsulfon $CH_2<\begin{smallmatrix} SO_2C_2H_5 \\ SO_2C_2H_5 \end{smallmatrix}$ ebenso.

5. Aethylidendimethylsulfon $CH_3.CH<\begin{smallmatrix} SO_2CH_3 \\ SO_2CH_3 \end{smallmatrix}$ ebenso.

6. Aethylidendiäthylsulfon $CH_3.CH(SO_2C_2H_5)_2$ ähnliche Wirkung wie Sulfonal, manchmal Cirkulationsstörungen.

7. Propylidendimethylsulfon $\begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ H \end{smallmatrix}>C<\begin{smallmatrix} SO_2CH_3 \\ SO_2CH_3 \end{smallmatrix}$ geringe Wirkung, zum Theil ausgeschieden.

8. Propylidendiäthylsulfon $\begin{smallmatrix} C_2H_5 \\ H \end{smallmatrix}>C<\begin{smallmatrix} SO_2C_2H_5 \\ SO_2C_2H_5 \end{smallmatrix}$ macht Schlaf, toxische Wirkung, regelmässige Athmung.

9. Dimethylsulfondimethylmethan $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ CH_3 \end{smallmatrix}>C<\begin{smallmatrix} SO_2CH_3 \\ SO_2CH_3 \end{smallmatrix}$ ohne jede Wirkung, im Harne aber kein unverändertes Disulfon.

10. Dimethylsulfonäthylmethylmethan $\frac{C_2H_5}{CH_3}>C<\frac{SO_2CH_3}{SO_2CH_3}$ wenig Schlaf, geringe Spuren unverändertes Disulfon im Harne.

11. Dimethylsulfondiäthylmethan $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{SO_2CH_3}{SO_2CH_3}$ von dem isomeren Sulfonal nur dadurch verschieden, dass die Aethyl- und Methylgruppen in dem letzteren ihre Stellung gewechselt haben; das umgekehrte Sulfonal hat die gleichen Wirkungen, wie das wirkliche. Im Harne nur Spuren unveränderter Substanz nachzuweisen.

12. Sulfonal (Diäthylsulfondimethylmethan) $\frac{CH_3}{CH_3}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$ Schlaf nach grösseren Dosen, stärkere Bewegungsstörungen und Rauschzustand nach grösseren Dosen, geringe Mengen unverändert im Harn.

13. Trional (Diäthylsulfonmethyläthylmethan $\frac{C_2H_5}{CH_3}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$ Wirkung stärker wie bei Sulfonal und länger andauernd.

In Substanz gegeben ist die Wirkung schwächer dafür tritt ein langandauernder Rauschzustand ein.

14. Tetronal (Diäthylsulfondiäthylmethan) $\frac{C_2H_5}{C_2H_5}>C<\frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5}$ schwer löslich, hat die stärkste hypnotische Wirkung unter allen Disulfonen. Methylen- und Aethylendiäthylsulfone passiren den Organismus unzersetzt und sind daher unwirksam.

Methenyldisulfone werden zersetzt, Ketondisulfone werden am vollständigsten umgewandelt.

Es besteht ein Unterschied zwischen dem Verhalten dieser Verbindungen gegen chemische Agentien und im Organismus: die chemisch labilsten Sulfone sind im Organismus unzersetzbar, während die chemisch resistentesten (Sulfonal) im Organismus oxydirt werden. Es besteht hier eine Analogie mit der Bernsteinsäure, welche der Einwirkung warmer koncentrirter Salpetersäure widersteht, aber im Organismus verbrannt wird; anderseits werden leicht oxydable Substanzen wie Kreatinin, Harnsäure, Kohlehydrate u. a. der Oxydationswirkung im Organismus entzogen. Unter den Disulfonen, welche durch den Stoffwechsel zerlegt werden, sind nur diejenigen wirksam, welche Aethylgruppen enthalten.

Die Intensität der Wirkung der einzelnen Disulfone ist durch die Zahl der in ihnen enthaltenen Aethylgruppen bedingt.

Bei der Wirkung ist die Gruppe SO_2 als solche unwesentlich, ferner sind die tertiär oder quaternär an Kohlenstoff gebundenen Aethylsulfongruppen ($SO_2C_2H_5$) je einer in gleicher Kohlenstoffbindung befindlichen Aethylgruppe äquivalent; in einer gewissen Bindung besitzt

die Aethylgruppe eine bestimmte pharmakologische Bedeutung, welche unter gleichen Bedingungen die Methylgruppe nicht zeigt.

Nicht immer zeigen Methyl- und Aethylgruppe solche Differenzen, Methyl- und Aethylanilin und Methyl- und Aethylstrychnin zeigen gar keine Differenz in der Wirkung.

Die wirksamen Körper dürfen zum Zustandekommen der hypnotischen Wirkung nicht zu leicht zerfallen, sonst sind solche Körper trotz der Aethylgruppe und der Zersetzung wieder unwirksam, z. B. Diäthylsulfonacetessigester $(C_2H_5SO_2)_2C<^{CH_3}_{CH_2COOC_2H_5}$ macht gar keine hypnotischen Erscheinungen. Keine Spur im Harne.

Diäthylsulfonäthylacetessigester



$$(C_2H_5SO_2)_2C<^{CH_3}_{CH<^{C_2H_5}_{COO.C_2H_5}}$$

ist trotz 4 Aethylgruppen unwirksam.

Die Sulfonbindung ist indirekt an der Wirkung des Sulfonals betheiligt, da eine sehr feste Bindung der zwei Aethylreste zu Stande kommt.

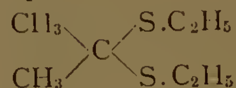
Trotz des stringenten Nachweises, dass es sich bei der Wirkung des Sulfonals und des Trionals um Wirkungen der Aethylgruppe handelt, wurde das Zustandekommen dieser Wirkungen von Vanderlinden und Buck auf die Alkalescenzverminderung des Blutes bezogen; den experimentellen Nachweis der Unrichtigkeit dieser Behauptungen hat Mayser erbracht.

Schulz wollte hinwiederum die Wirkung der Disulfone auf die einschläfernde Wirkung des Schwefelwasserstoffes beziehen. Leberprotoplasma kann angeblich mit Schwefel in Berührung gebracht Schwefelwasserstoff erzeugen. Goldmann zeigte jedoch, dass diese Angabe von Schultz unrichtig, Leberbrei kann weder aus Schwefel, noch aus Sulfonen Schwefelwasserstoff erzeugen. Schwefelwasserstoff tritt erst beim Beginne der Fäulniss der Lebersubstanz auf und dessen Menge wird durch die Gegenwart von Sulfonen nicht vermehrt.

Von der Baumannschen Regel schien nur das Dimethylsulfondimethylmethan eine Ausnahme zu machen, von der Regel nämlich, dass nur diejenigen Sulfone im Organismus zur hypnotischen Wirkung gelangen, welche eine Zersetzung in demselben erleiden. Moro zeigte aber, dass auch diese Substanz mit Hilfe feinerer Methoden unzersetzt aus dem Harne wiedergewonnen werden kann.

Dass es bei der Wirkung der Disulfone wesentlich auf ihre Resistenz im Organismus ankommt erweisen folgende Beobachtungen.

Aus dem Aethylmerkaptol des Acetons



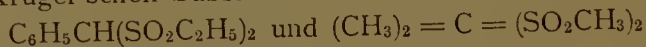
wird durch Oxydation Sulfonal dargestellt. Wird erstere Substanz verfüttert, so oxydirt der Organismus nur einen sehr geringen Theil derselben zu Sulfonal. Dagegen ist die Wirkung des Merkaptols von der des Sulfonals gänzlich verschieden. Merkaptol ist selbst in der mehr als doppelten Dosis des Sulfonals unwirksam. Sicher wirkt es nicht schlafmachend und auch der rauschartige Zustand fehlt.

Dass es keineswegs eine Eigenschaft der Sulfone überhaupt ist, Schlaf zu erzeugen, beweist der schon erwähnte Umstand, dass eine grosse Reihe dieser Verbindungen unwirksam sind.

Der Schwefelgehalt steht in keiner Beziehung zu der Wirkung dieser Verbindungen. Dem oxydirten Schwefel kommen keinerlei narkotische Eigenschaften zu.

Die Darstellung des Sulfonals wird technisch durch Kondensation von Aethylmerkaptan und Aceton mit Chlorzink unter Wasserkühlung und Oxydation des Merkaptols mit überschüssigem Kaliumpermanganat dargestellt und entsteht auch durch Methyliren von Diäthylsulfomethan.

Die Krüger'schen Substanzen



$$C_6H_5CH(SO_2C_2H_5)_2 \text{ und } (CH_3)_2 = C = (SO_2CH_3)_2$$

sind werthlos.

Trional kann man nach drei Methoden erhalten.

Man kondensirt entweder Methyläthylketon mit Aethylsulfhydrat und oxydirt das neue Merkaptol zu dem neuen Sulfon oder stellt zunächst Diäthylsulfonmethylmethan, resp. Diäthylsulfonäthylmethan durch Kondensation von Aethylsulfhydrat mit Propionaldehyd oder Aethylsulfhydrat mit Acetaldehyd und Oxydation der so erhaltenen Merkaptole dar. Durch Aethylirung oder Methylirung dieser Sulfone gelangt man schliesslich zum Diäthylsulfonmethyläthylmethan, dem Trional. Die Kondensation wird bei diesen Verfahren durch trockenes Salzsäuregas, die Oxydationen mit Permanganat vorgenommen.

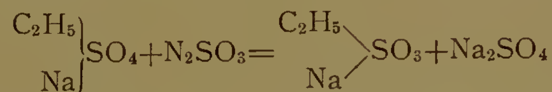
Tetronal gewinnt man durch Kondensation von Aethylsulfhydrat und Diäthylketon in der Kälte mit Salzsäuregas, das so hergestellte Merkaptol wird mit Permanganat zum Sulfon oxydirt. So erhält man Diäthylsulfodiäthylmethan.

Die Firma Riedel hat vorgeschlagen, zu den Kondensationen von Aceton und Aethylmerkaptan statt der von Baumann angewendeten Salzsäure koncentrirte Schwefelsäure zu verwenden, welche auch

weiters zur Oxydation dienen kann, doch ist diese Methode technisch aus dem Grunde nicht ausführbar, da koncentrirte Schwefelsäure auf Merkaptane zersetzend einwirkt und Aceton kondensirt.

Folgendes Verfahren sollte bezwecken, den mit der Darstellung von Merkaptanen verbundenen unangenehmen Geruch zu vermeiden, welcher Zweck aber nicht erreicht wurde. Man wollte Methyl- und Aethylmerkaptol des Acetons durch Einwirkung von Salzsäure auf methyl- und äthylunterschwefligsaures Salz und Aceton darstellen.

Die Darstellung von alkylsulfonsauren Salzen, welche ebenfalls als Schlafmittel Verwendung hätten finden sollen, gelingt, wenn man die alkylschwefelsauren Salze auf die Sulfite der Alkalien und Erdalkalien oder Schwermetalle einwirken lässt.



$$\left.\begin{matrix} C_2H_5 \\ Na \end{matrix}\right\} SO_4 + N_2SO_3 = \begin{matrix} C_2H_5 \\ Na \end{matrix} > SO_3 + Na_2SO_4$$

Dass diese Verbindung physiologisch wirksam sein soll, während es ja bekannt ist, dass die Aethylschwefelsäure unwirksam ist, ist einfach nicht einzusehen und sicher unrichtig.

Die schwierige Löslichkeit des Sulfonals etc. in Wasser hat einen Versuch veranlasst, durch Einführung einer Amidogruppe in die Verbindung diese löslich zu machen. Da das Präparat nicht in Verwendung kam und die Patentanmeldung zurückgezogen wurde, scheint es sich um einen unwirksamen Körper zu handeln.

Das Verfahren beruht darauf, dass man Phtalimidoacetoäthylmerkaptol oxydirt und das so erhaltene Phtalimidosulfonal durch Säuren in Phtalsäure und Amidosulfonal spaltet oder dass man auf Phtalimidosulfonal zunächst Alkalien einwirken lässt und das hierdurch erhaltene Alkalisalz der Sulfonalphtalimidosäure in Phtalsäure und Amidosulfonal spaltet.

III. Gruppe.

Schlafmittel, deren Wirkung auf der Gegenwart von Aldehyd oder Keton beruht.

Schon der gewöhnliche Acetaldehyd $CH_3.COH$ hat hypnotische Wirkung. Es kommen ihm aber nach Albertoni und Lussana drei Stadien der Wirkung zu. 1. Stadium der Aufregung. 2. Stadium des Rausches. 3. Stadium der Asphyxie.

Die polymere Form, der Paraldehyd $(C_2H_4O)_3$ ist aber ein stärkeres Hypnoticum, welchem auch die aufregenden Wirkungen des Acetaldehyds in viel geringerem Maasse zukommen.

Dem Chloral gegenüber, welches als Standardpräparat für die Schlafmittel angesehen wird, hat Paraldehyd den Vorzug, dass die Frequenz der Athemzüge viel weniger absinkt, auch die Frequenz der Herzschläge nimmt selbst bei sehr grossen Dosen nicht merklich ab. Es hat keine schädliche Wirkung auf die Thätigkeit des Herzens.

Die Nachtheile dieses Schlafmittels liegen in der Unannehmlichkeit der Einnahme dieses nicht angenehm schmeckenden, flüssigen und flüchtigen Schlafmittels, ferner darin, dass Paraldehyd durch die Lungen zum Theil exhalirt wird, wodurch die Luft des Schlafraumes mit Paraldehyd geschwängert wird.

Es gehört aus diesen Gründen und wegen der relativ hohen Dosirung zu den seltener angewendeten Schlafmitteln.

Tritt Schwefel in den Aldehyd ein, so bekommt man nach Lusini in dem so entstehenden Thioaldehyd ein flüssiges, lähmendes Mittel, das in Dosen von 1.5—2.0 g pro kg Schlaf hervorruft, wobei es Athmung und Herz ungünstig beeinflusst. Der Trithioaldehyd, die polymere Form, wirkt dagegen schlaferregend, ohne schädlichen Einfluss auf Herz und Athmung. Jedoch hat auch diese Verbindung keinerlei Vorzüge vor den Mitteln, die auf Alkylwirkung beruhen.

Mering hat auf die schlafmachenden Effekte der Acetale hingewiesen, die durch Verbindung von einem Aldehyd mit zwei Molekülen Alkohol entstehen. In relativ grossen Dosen (5—10 g) innerlich ist Acetal $C_8H_{14}O_2 = CH_3-CH<^{O.C_2H_5}_{O.C_2H_5}$, welches sich im Vorlauf der Spiritusdestillation vorfindet, sowie bei der Aldehyddarstellung entsteht, ein unsicheres Narcoticum mit unangenehmen Erscheinungen. Die schlafmachende Wirkung beruht wohl zum grössten Theil bei dieser Substanz auf den Alkylkomponenten.

Das Dimethylacetal, Aethylidendiäthyläther, lässt sich mit Chloroform gemengt als Inhalationsanästheticum verwenden.

Personali empfahl hierauf das Methylal $CH_2<^{OCH_3}_{OCH_3}$ als Schlafmittel.

Dieses Mittel ist nur ein schwaches Hypnoticum, unsicher in der Wirkung. Als lokales Anästheticum ist es aus dem Grunde nicht brauchbar, weil es bei subkutaner Injektion Schmerzen macht und Eiterungen verursacht.

Die schlafmachende Wirkung der Ketone wurde im allgemeinen Theil schon auseinandergesetzt.

Aus dieser Gruppe wurde das Diäthylketon (Propion) eine wasserlösliche Substanz von Albanese und Parabini als Hypnoticum und als Inhalationsanästheticum

$$\begin{array}{l} C_2H_5 \\ CO \\ C_2H_5 \end{array}$$

empfohlen. Die schwere Löslichkeit in Wasser und der Geschmack machen das Einnehmen dieser fast ausschliesslich in Italien angewendeten Substanz unbequem.

Auf der Gegenwart der Karbonylgruppe beruht die hypnotische Wirkung des Acetophenons (Hypnon) $CH_3.CO.C_6H_5$ und seiner Derivate, ferner die von Nebelthau entdeckte hypnotische Wirkung der aromatischen Säureamide.

Doch sind die Körper dieser Gruppe nie zu einer therapeutischen Bedeutung gekommen.

Es wirken hypnotisch Acetophenon und Phenylmethylaceton.

Ferner wurden von Claisen eine Reihe von β-Ketoketonen und β-Ketonkarbonsäuren dargestellt, die sämtlich hypnotisch wirken.

Durch Einwirkung eines Säureesters auf einen andern, der an dem der Karboxäthylgruppe benachbarten Kohlenstoffatom noch vertretbaren Wasserstoff hat, entstehen bei Gegenwart von Natriumäthylat Ketonsäureester. Ferner entstehen durch die Einwirkung von Säureestern auf Ketone unter gleichen Bedingungen Ketoketone oder durch Einwirkung von Kohlensäureestern Ketonsäureester.

Von speciellem Interesse ist es, dass nach dieser Reaktion aus Oxaläther und Acetophenon bei Gegenwart von Natriumäthylat der Acetophenonoxaläther (Benzoylbrenztraubensäureäther)



$$C_6H_5.CO.CH_2CO.COOC_2H_5$$

erhalten werden kann.

Aus Aceton und Oxaläther erhält man den Acetylbrenztraubensäureäthyläther



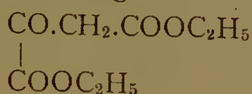
$$CH_3.CO.CH_2.CO.COOC_2H_5$$

Aus Ameisenäther und Acetophenon gelangt man zum Formylacetophenon (Benzoylaldehyd)



$$C_6H_5.CO.CH_2.COH.$$

Lässt man Oxaläther mit Essigäther unter denselben Umständen reagiren, so erhält man Oxalessigäther



$$\begin{array}{l} CO.CH_2.COOC_2H_5 \\ | \\ COOC_2H_5 \end{array}$$

In gleicher Weise erhält man noch Acetylacetophenon und Propionylacetophenon. Die hypnotische Wirkung dürfte der des Acetophenon

kaum beträchtlich überlegen sein. Versuche über den hypnotischen Effekt sind nicht veröffentlicht worden.

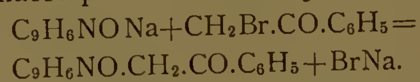
Um wasserlösliche Produkte des Acetophenons zu erhalten, stellte Voswinkel Glykokollderivate der Amidoacetophenone dar. Von diesen soll sich das salzsaure Salz des Glykokoll-p-amidoacetophenons besonders als Hypnoticum eignen.

Zur Gewinnung der drei stellungsisomeren Glykokollamidoacetophenone wird Cl- oder Br-acetamidoacetophenon mit alkoholischem Ammoniak behandelt, zur Gewinnung der Dimethylglykokollderivate behandelt man die erwähnten Halogensubstitutionsprodukte mit Dimethylaminlösung.

Eine praktische Anwendung haben diese Körper nicht gefunden.

Vom Acetophenon-Oxychinolin wurde behauptet, dass es als wasserunlöslicher, geschmackloser Körper Vorzüge vor dem Acetophenon besitze. Es ist aber kaum anzunehmen, dass Derivate eines so schwachen und unzuverlässigen Hypnoticums je praktischen Wert erlangen werden.

Man erhält die Orthoverbindung dieser Substanz durch Einwirkung von Bromacetophenon auf o-Oxychinolin nach der Gleichung:



$$C_9H_6NO\,Na + CH_2Br.CO.C_6H_5 =$$
$$C_9H_6NO.CH_2.CO.C_6H_5 + BrNa.$$

Die interessanten Versuche von Nebelthau haben zur Entdeckung der hypnotischen Wirkung der aromatischen Säureamide geführt.

So macht schon Benzamid $C_6H_5.CO.NH_2$, wenn auch erst in relativ grossen Dosen Schlaf. Aehnlich wirksam erweisen sich Salicylamid $OH.C_6H_4.CO.NH_2$, ferner der Acetyläther des Salicylamids $CH_3.CO.O.C_6H_4.CO.NH_2$ das Dibenzamid $(C_6H_5CO)_2NH$ und das Chlorbenzamid. Auch das Hippursäureamid $C_6H_5.CO.NH.CH_2.CONH_2$ ist wirksam.

Hingegen lassen Phenylharnstoff $CO{<}^{NH.C_6H_5}_{NH_2}$, Benzoylharnstoff $CO{<}^{NH.CO.C_6H_5}_{NH_2}$ und Acetylharnstoff $CO{<}^{NH.CO.CH_3}_{NH_2}$ keine besondere Wirkung erkennen.

Alle folgenden Verbindungen zeigten narkotische Effekte:

p-Toluylsäureamid $C_6H_4CH_3CONH_2$

Tetramethylbenzoesäureamid, $C_6H(CH_3)_4CONH_2$

Anissäureamid $C_6H_4OCH_3CONH_2$

Salicylmethyläthersäureamid $C_6H_4OCH_3CONH_2$

Salicyläthyläthersäureamid $C_6H_4OC_2H_5.CONH_2$

Methoxynaphtoesäureamid $C_{10}H_6OCH_3CONH_2$.

Phenylessigsäureamid $C_6H_5.CH_2.CO.NH_2$ wirkt langsam und schwächer hypnotisch als Benzamid.

Zimmtsäureamid $C_6H_5.CH=CH.CO.NH_2$ ist aber ein sehr wirksames Hypnoticum.

Es kommt also den aromatischen Säureamiden eine alkoholartige narkotische Wirkung allgemein zu.

Wenn man aber an Stelle eines oder beider H-Atome der Amidogruppe Methyl- oder Aethylgruppen einführt, so tritt die narkotische Wirkung des Benzamid und Salicylamid mehr und mehr zurück, während sich bei genügend grossen Gaben eine der Wirkung des Ammoniak und des Strychnin vergleichbare Symptomengruppe einstellen kann, wie sich aus der experimentellen Untersuchung des

Methylbenzamid $C_6H_5.CO.NH.CH_3$

Aethylbenzamid $C_6H_5.CO.NH.C_2H_5$

Dimethylbenzamid $C_6H_5.CO.N(CH_3)_2$

Dimethylsalicylamid $C_6H_4.OH.CO.N(CH_3)_2$

ergiebt.

* * *

Nach Hans Meyer ist über die Wirkung der aliphatischen Amide zu bemerken: Formamid $H.CO.NH_2$ ist in Aether und Fett unlöslich, Acetamid $CH_3.CO.NH_2$, Propionamid $CH_3.CH_2.CO.NH_2$, Butyramid $CH_3.CH_2.CH_2.CO.NH_2$ sind in Aether und Fett löslich. Formamid und Acetamid machen pikrotoxinartige Krampferscheinungen, Propionamid wenig, Butyramid ganz wenig und zwar werden diese Krämpfe durch Verseifung der Verbindung und Abspaltung von Ammoniak, welches ja krampferregend wirkt, ausgelöst.

Umgekehrt zeigten Butyramid, Propionamid, Acetamid in absteigender Stärke, das Formamid dagegen gar keine narkotische Wirkung. Ebenso wie Propionamid wirken auch Milchsäureamid $CH_3.CH(OH).CO.NH_2$ und Oxybuttersäureamid

$$CH_3.CH.(OH).CH_2.CO.NH_2.$$

Meyer meint, da weder bei den Acetinen und den Glycerinäthern, noch bei den Säureamiden ihren Spaltungs- und Verseifungsprodukten die beobachtete narkotische Wirkung zugeschrieben werden kann, mit der Spaltung vielmehr die Narkose schwindet, so müssen diese indifferenten und intakten Stoffe selbst als die Träger der narkotischen Wirkung angesehen werden und mithin ist die Wahrscheinlichkeit sehr gross, dass alle für Fett löslichen Stoffe auf lebendes Protoplasma narkotisch wirken. Die Wirkungsstärke der aliphatischen Narkotica wäre demnach eine Funktion des Theilungskoefficienten

nach dem sich die wirkenden Substanzen im ganzen Organismus zwischen wässeriger Lösung und fettartigen Stoffen physikalisch vertheilen.

Die folgende Tabelle zeigt unter S die Schwellenwerthe (die jeweilig geringste molekulare Koncentration der einzelnen Narkotica, die eben noch im Stande ist, die zu beobachtende Narkosenwirkung herbeizuführen). Die Schwellenwerthe sind ausgedrückt in Bruchtheilen der Normallösung (1 Grammmolekül auf 1 Liter).

		S
${C_2H_5 \atop C_2H_5}>C<{SO_2C_2H_5 \atop SO_2C_2H_5}$	Tetronal	0·0013
${C_2H_5 \atop CH_3}>C<{SO_2C_2H_5 \atop SO_2C_2H_5}$	Trional	0·0018
$CCl_3 . CH_2 . CH_2COH + H_2O$	Butylchloralhydrat	0·0020
$CBr_3 . COH + H_2O$	Bromalhydrat	0·002
$CH_2(Cl) . CH . (OH) . CH_2 . (Cl)$	Dichlorhydrin	0·002
$C_8H_{11}Cl_3O_6$	Chloralose	0·004
${CH_3 \atop CH_3}>C<{SO_2C_2H_5 \atop SO_2C_2H_5}$	Sulfonal	0·006
$C_3H_5(C_2H_3O_2)_3$	Triacetin	0·010
$C_3H_5<{OH \atop (C_2H_3O_2)_3}$	Diacetin	0·015
$CCl_3 . COH + H_2O$	Chloralhydrat	0·02
$CCl_3 . CH<{OH \atop NH_2}$	Chloralamid	0·04
$CO<{NH_2 \atop OC_2H_5}$	Aethylurethan	0·04
$CH_2 . CH . CH_2$ / $O \quad O \quad O$ / $CH_2 . CH . CH_2$	Glycerinäther	0·04
$CH_2 . (Cl) . CH(OH) . CH_2(OH)$	Monochlorhydrin	0·04
$C_3H_5<{(OH)_2 \atop (C_2H_3O_2)}$	Monacetin	0·05
$C_3H_6<{OH \atop OH}$	Propylenglykol	0·2
$CO<{NH_2 \atop O . CH_3}$	Methylurethan	0·4

Vergleicht man mit diesem S den Theilungskoefficienten $\frac{Cf}{Cw}$, welcher die Vertheilung derselben Substanzen in Fett (f) und Wasser (w) angiebt, so sieht man

	$\frac{Cf}{Cw}$
Trional	4·46
Tetronal	4·04

	$\frac{Cf}{Cw}$
Butylchloralhydrat	1·59
Sulfonal	1·11
Bromalhydrat	0·66
Triacetin	0·30
Diacetin	0·23
Chloralhydrat	0·22
Aethylurethan	0·14
Monacetin	0·06
Methylurethan	0·04

Man sieht, dass Substanzen mit niedrigstem Schwellenwerth die grössten Theilungskoefficienten haben oder mit andern Worten, dass die am stärksten hypnotisch wirkenden sich viel stärker in Oel als in Wasser lösen.

Diese Regel bestätigt sich nach Meyer auch bei den Substanzen, welche Baumann und Kast untersucht und deren Wirkung oder Nichtwirkung sie mit der An- oder Abwesenheit von Aethylgruppen oder mit dem unveränderten Passiren durch den Organismus erklärt haben.

	Wirkung	Theilungskoefficient
Diäthylsulfomethan $CH_2(SO_2.C_2H_5)_2$	schwach	0·1514
Dimethylsulfomethan $(CH_3)_2.C.(SO_2.CH_3)_2$	sehr schwach	0·106
Sulfonal	stark	1·115
Trional	stärker	4·458
Tetronal	stärker	4.039
Tertiärer Butylalkohol CH_3, CH_3, $CH_3 \rangle C(OH)$	schwach	0·176
Tertiärer Amylalkohol $(CH_3)_2=C(OH).CH_2.CH_3$	stark	1·000

Meyer und Baum schliessen daraus, dass nicht die Aethylgruppen die specifischen Träger der narkotischen Wirkung sind, sondern dass lediglich die geänderten physikalischen Verhältnisse die Stärke derselben beeinflussen.

Wie wir im allgemeinen Theile schon ausgeführt haben, können die interessanten Untersuchungen von H. Meyer und Baum sehr wohl die experimentelle Grundlage für eine Selektionstheorie der hypnotisch wirkenden Substanzen abgeben, ohne aber die Wirkungen der Substanzen selbst aus ihrer blossen Vertheilung zu erklären. Für die Er-

klärung der Wirkungen sind bis nun wohl die chemischen und nicht physikalischen Momente die sichereren und klareren.

Bei der Synthese von neuen Schlafmitteln muss man sich Folgendes vor Augen halten. Leicht flüchtige Körper sind wegen der rasch vorübergehenden Wirkung als eigentliche Schlafmittel nicht brauchbar, können aber unter Umständen als Inhalationsanästhetica dienen.

Halogensubstituirte Schlafmittel lassen sich nur in der aliphatischen Reihe darstellen, von den Halogenen ist insbesonders Chlor geeignet, während die Derivate der anderen Halogene unsicher wirkende Körper sind und üble Nebenwirkungen verursachen. Allen schlafmachenden Halogenverbindungen haftet die schlechte Nebenwirkung auf Herz und Respiration an, weshalb unter sonst gleichen Umständen ein halogenfreier Körper als Hypnoticum vorzuziehen ist.

Die auf Aldehydwirkung basirten Schlafmittel, sowie die auf Ketonwirkung beruhenden stehen in jeder Hinsicht den auf Aethylwirkung basirten nach. Insbesondere die der hypnotischen Wirkung vorausgehende erregende, welche eben durch die Aldehydgruppe hervorgerufen wird, ist bei dieser Gruppe von Nachtheil. Bei den Substanzen, deren hypnotischer Effekt auf Aethylgruppen beruht, bemerken wir den resistenten Bau gegenüber den Eingriffen des Organismus. Bei der Gruppe der Disulfone, welche gegenwärtig in der Therapie in jeder Beziehung vorherrscht, bemerken wir den Nachtheil der Wasserunlöslichkeit, welcher jedoch nur für den subkutanen Gebrauch insbesondere bei der Behandlung von Psychosen in Betracht kommt, während die Wasserunlöslichkeit für die sonstige Anwendung ganz gleichgiltig ist. Viel schwerer wiegend sind bestimmte nachtheilige Folgen, welche sich bei längerem Gebrauch von Substanzen dieser Gruppe insbesondere von Sulfonal einstellen, die sich durch Bildung von Hämatoporphyrin manifestiren. Ob diese schädliche Nebenwirkung auf den Sulfonantheil zu beziehen ist, ist fraglich, aber doch sehr wahrscheinlich.

Ein Desiderium dieser Gruppe wären wasserlösliche Substanzen, deren Wirkung auf festgebundenen Aethylresten beruht, aber die Bindung müsste an einem dem Organismus gegenüber physiologisch ganz indifferenten Kern vorgenommen sein.

V. Kapitel.

Antiseptica und Adstringentia.

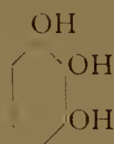
Aromatische Antiseptica.

Dem in Wasser unlöslichen Benzol sowie seinen Homologen Toluol u. s. w. kommen wohl wegen des Mangels an Hydroxylgruppen und auch wegen der Unlöslichkeit dieser Kohlenwasserstoffe in Wasser keine antiseptischen Eigenschaften zu. Wird aber im Benzol ein Wasserstoff durch eine Hydroxylgruppe ersetzt, so erhält man das Phenol, eine in mehrprocentiger Lösung stark antiseptisch wirkende, hierbei ätzende und, intern eingenommen, schon in Dosen von mehreren Gramm giftige Substanz. Durch den Eintritt von Hydroxyl in die Verbindung steigt die Wirksamkeit, aber auch die Giftigkeit der aromatischen Kohlenwasserstoffe. Die grosse Verwendung der Karbolsäure als lösliches Antisepticum rührt wohl daher, dass sie das erste für die chirurgische Praxis überhaupt empfohlene Antisepticum war, da ja der alte Lister'sche Verband und die ursprüngliche Lister'sche Operationsmethode auf der Verwendung der Carbolsäure beruhte. Die antiseptische Kraft der Phenole nimmt zu, wenn Kernwasserstoffe durch Methylgruppen ersetzt werden. Sie nimmt ferner zu, wenn Kernwasserstoffe durch Halogen ersetzt werden, auch die Zunahme an Hydroxylen erhöht die antiseptische Kraft des Phenols. Es steigt aber mit der Zunahme an Hydroxylen auch die Giftigkeit der Verbindungen, so dass Resorcin giftiger ist wie Phenol, während Pyrogallol giftiger ist als Resorcin.

Phenol
OH


Resorcin
OH


Pyrogallol



Im Gegensatze hierzu sinkt die Giftigkeit bei den Phenolen, wenn Kernwasserstoffe durch Alkylradikale ersetzt werden, während ja die antiseptische Kraft mit dem gleichen chemischen Vorgang erhöht wird. Aus diesem Grunde sind die Kresole $CH_3 . C_6H_4 . OH$, da ja ihre Giftigkeit eine geringere ist, dem Phenol als Antiseptica vorzuziehen, da sie ja weit kräftiger antizymotisch wirken und daher in verdünnterer Lösung gebraucht werden können. Aber der Anwendung der Kresole als Antiseptica war es immer hinderlich, dass sie im Wasser so schwer löslich sind und die Bemühungen der Chemiker richteten sich darauf, durch Zusatz von verschiedenen Substanzen sowie zum Theil durch chemische Veränderungen die so billigen Kresole wasserlöslich zu machen. Das Gemenge der drei isomeren Kresole kann durch Zusatz von Schwefelsäure, Natronlauge oder Seife wasserlöslich gemacht werden. Ebenso löst es sich in einer Reihe von verschiedenen Natronsalzen, insbesonders von organischen Sulfosäuren. Man kann die Kresole ferner, wenn auch nicht in der medizinischen Praxis, so doch zu groben Desinfektionen in der Weise nutzbar machen, dass man durch Zusatz von leichteren Kohlenwasserstoffen, insbesonders Steinöl zu den schweren, im Wasser untersinkenden Kresolen das specifische Gewicht des Gemisches derartig erniedrigt, dass die Kresollösung auf dem Wasser schwimmt und langsam ausgelaugt wird, wobei sie gleichzeitig eine schützende antiseptische Decke über der zu desinficirenden Substanz bildet. Auch durch Zusatz von Kalk kann man lösliche Verbindungen der Kresole erhalten.

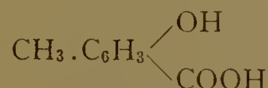
Auf der Beobachtung, dass die Kresole sich in Harzseifen lösen, oder besser gesagt emulgiren, beruht die Darstellung des englischen Creolins, doch zeigt das Creolin die nachtheilige Eigenschaft, dass es durch Zusatz von Mineralsäuren, Lauge oder Kochsalz, die Emulsionsfähigkeit verliert. Auch der wechselnde Gehalt der verschiedenen Creoline an wirksamen Kresolen war sehr hinderlich bei der Anwendung als Desinfektionsmittel in der Chirurgie.

Das Theeröl, welches seine antiseptische Kraft wohl in erster Linie seinem Gehalte an Phenolen und Kresolen verdankt, wurde

späterhin vorzüglich durch Seifenlösungen, sei es nun Harzseifen oder Fettseifen, in Lösung gebracht.

Das mit dem Namen Lysol bezeichnete Präparat z. B. wird in der Weise dargestellt, dass man Theeröl mit Leinöl oder einem Fett mischt und mit einer koncentrirten Kalilösung bei Gegenwart von Alkohol so lange zum Sieden erhitzt, bis vollständige Verseifung eingetreten und das Endprodukt sich glatt in Wasser löst. Der Nachtheil, den diese Lösungen besitzen, besteht hauptsächlich darin, dass sie ungemein schlüpfrig sind und die Hände des Operateurs sehr stark schlüpfrig machen, woran die alkalische Seifenlösung die Hauptschuld trägt. Ferner muss die antiseptische Kraft des Handelsproduktes immer kontrollirt werden, da der wechselnde Gehalt an wirksamen Kresolen sonst leicht dazu führen könnte, dass man zu schwach desinficirende Lösungen verwenden würde. Von Vortheil ist bei diesen Theeröllösungen nur, dass sie sehr wenig giftig sind, viel weniger giftig als Karbolsäurelösung und natürlich auch viel weniger giftig als Sublimat, so dass man deren Gebrauch auch Laienhänden anvertrauen kann, was z. B. beim Sublimat ganz ausgeschlossen ist.

Es gelingt auch wie erwähnt Kresole in der Weise in Lösung zu bringen, dass man sie mit Natronsalzen von organischen Sulfosäuren versetzt. So wurde vorgeschlagen, die Kresole und andere an sich unlösliche Körper durch Mischen mit wasserlöslichen, durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Harzöle, Mineralöle etc. erhaltenen neutralisirten Produkten in Lösung zu bringen. Die Behauptung, dass der Gehalt an sulfidartig gebundenem Schwefel, wie etwa im Ichthyol und Thiol nothwendig ist, damit man Kresole in solchen Substanzen lösen kann, müssen wir aus dem Grunde zurückweisen, weil eine Reihe von Sulfosäuren, die ausser der Sulfogruppe keinen Schwefel enthalten, in ihren Natronsalzen die gleiche Wirkung haben und ja auch die Natronsalze der Kresotinsäure

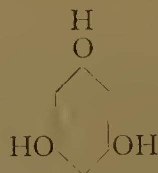


und der Salicylsäure $OH.C_6H_4.COOH$ gleich wie die Natriumsalze der Fettsäuren Kresole in Lösung zu bringen vermögen.

Ferner wurde vorgeschlagen, um die Schlüpfrigkeit der Lösung von Kresol in alkalischen Seifen zu beseitigen, Fettsäuren in der Menge zuzusetzen, um zu neutralen Seifen zu gelangen. Auch das Mischen von Aethylendiamin $H_2N.C_2H_4.NH_2$ mit Kresol wurde empfohlen, um die Tiefenwirkung des Kresolgemenges zu steigern. Unter dem Namen Kresin

kam auch eine 25%ige Lösung von Kresolen in kresoxylessigsaurem Natron in den Handel. Ueber alle diese Versuche, die Kresole als Antiseptica verwerthbar zu machen, ist man mit einer einzigen Ausnahme (Lösungen von Kresol in Seifen), hinweggegangen, weil die anderen genannten Substanzen viel zu wenig Kresole zu lösen vermögen, hierbei wie z. B. salicylsaures Natron als Lösungsmittel zu theuer sind. Für den internen Gebrauch hat sich nur eines dieser Präparate, das Solveol, eine Lösung von Kresolen in kresotinsaurem Natron eine geringe Bedeutung verschaffen können, als es als Konkurrenzpräparat zum Kreosot und Guajakol auftrat.

Ueber die Phenole, welche mehr als ein Hydroxyl enthalten, ist zu bemerken, dass sie alle wie das Phenol selbst, eine dem Benzolring eigenthümliche antipyretische Eigenschaft zeigen. Doch ist der antipyretische Effekt dieser Substanzen ein rauschartig vorübergehender, so dass es ganz aussichtslos wäre, an diese Beobachtungen weitere Untersuchungen zu knüpfen, da diese Körper immerhin hinter den bekannten Anilinderivaten zurückstehen werden. Dem Resorcin kommen ätzende Wirkungen zu, welche in der Dermatologie hie und da verwendet werden, während der interne Gebrauch des Resorcins sich nicht behaupten konnte, was wohl hauptsächlich den erwähnten ätzenden Wirkungen dieser Substanz zuzuschreiben ist. Der Versuch, die Hydroresorcine als Antiseptica zu benützen, erscheint wohl als völlig misslungen. Zur Darstellung dieser Substanz wird in eine siedende wässerige Lösung von Resorcin, durch welche man Kohlensäure durchleitet, Natriumamalgam eingetragen und das Reaktionsprodukt vorerst mit Aether vom unveränderten Resorcin befreit, und hierauf aus der sauren Lösung Dihydroresorcin mit Aether aufgenommen. (Die Eigenschaften des Pyrogallols werden bei den reducirenden Hautmitteln ebenso wie die Derivate desselben abgehandelt.) Von einer therapeutischen Anwendung des Phloroglucins



konnte bei dem hohen Preise dieser Substanz bis nun nicht die Rede sein. Im Gegensatze zum Resorcin hat es keine ätzenden und eiweissgerinnenden Eigenschaften, sondern verhindert vielmehr die Gerinnung des Blutes. Es ist auch kein bakterientödtendes Mittel, wie das Pyrogallol, obwohl es die Fäulnissvorgänge verlangsamt.

Die zersetzende Wirkung des Pyrogallols auf rothe Blutkörperchen fehlt dem Phloroglucin. Von Interesse sind das Phloroglucin und seine Derivate für den Synthetiker vielmehr aus dem Grunde, weil es Böhm gelungen ist, den Nachweis zu führen, dass die Filixsäure, der wirksame Bestandtheil des verbreitetsten Bandwurmmittels, des Extractum filicis maris, ein Phloroglucinderivat ist, da sich bei den Spaltungen der Filixsäure Phloroglucin sowie homologe Phloroglucine neben Isobuttersäure



nachweisen liessen. Insbesondere gelang es Böhm, durch Behandeln der Filixsäure mit Zinkstaub und Natronlauge die Filicinsäure $C_8H_{10}O_3$ zu erhalten, welche sich als im Kern alkylirtes bisekundäres Phloroglucinderivat erwies. Bei der durch die Weidel'sche Synthese verbilligten Art der Phloroglucindarstellung kann diese Substanz vielleicht als Ausgangsmaterial zur Darstellung eines der Filixsäure analog wirkenden Körpers benützt werden.

Hierfür spricht noch folgendes:

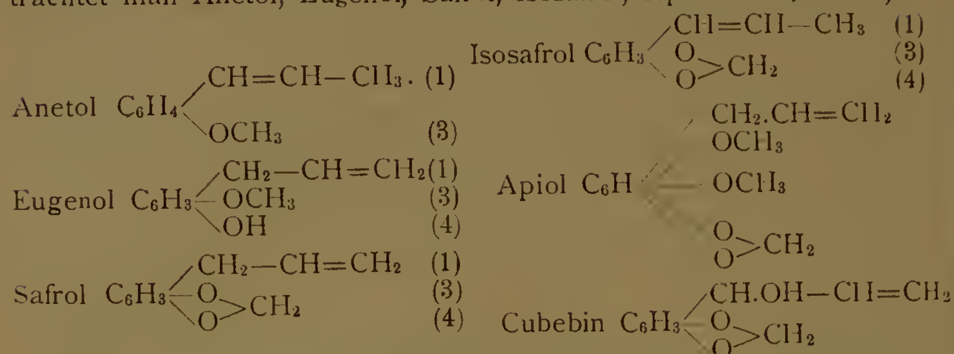
Das im Tanacetum vulgare enthaltene Tanacetin ist ebenfalls ein wurmtreibendes Mittel. Beim Schmelzen mit Aetzkali erhält man aus diesem Brenzcatechin und Buttersäure. Tanacetin ist amorph, mit dem Charakter einer Säure. In den physiologischen Eigenschaften besteht Uebereinstimmung zwischen der Filixsäure und dem Tanacetin. Die Filixsäure und das Tanacetin sind Phenolderivate, die erstere vom Phloroglucin, das letztere vom Brenzcatechin abstammend. Als weiteres Spaltungsprodukt erhält man einmal die Isobuttersäure aus dem Filicin, die Buttersäure aus dem Tanacetin.

Interessant ist noch, dass die Filixsäure selbst wirksam ist, während ihr Anhydrid sich als unwirksam erweist.

Es wäre aber auch bei der unwesentlichen Giftigkeit des Phloroglucins vielleicht aussichtsvoll, Derivate dieser Substanz für den internen Gebrauch zu versuchen, wenngleich die geringe antiseptische Kraft dieses Körpers auf heroische Wirkungen von Derivaten keineswegs schliessen lässt.

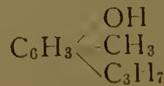
Von den in der Natur vorkommenden Phenolen und deren Aethern verdienen noch eine Erwähnung die Körper, welche man zur Safrolgruppe zählt, Substanzen, die sich durch den Gehalt von einer Seitenkette mit doppelter Bindung von den Phenolen und deren Aethern unterscheiden. Durch die Gegenwart der Seitenkette mit doppelter

Bindung kommen diesen Substanzen giftige Eigenschaften zu. Betrachtet man Anetol, Eugenol, Safrol, Isosafrol, Apiol und Cubebin,



so zeigt es sich, dass die giftigen Eigenschaften dieser Verbindungen wesentlich von der Seitenkette abhängig sind und dass die Giftigkeit bei den Körpern mit einer Allylgruppe die solcher Substanzen, welche eine Propenylgruppe enthalten, weit überwiegt. So zeigt Anetol bei seiner Eingabe bei Menschen nur die Erscheinung eines leichten Rausches und Kopfschmerzen. Eugenol, welches ein freies Hydroxyl enthält, wird in ziemlich grossen Dosen vertragen, ohne dass Vergiftungssymptome auftreten. Hingegen zeigt Safrol, in welchem beide Hydroxyle durch eine Methylengruppe verschlossen sind, äusserst giftige Eigenschaften, ja es gehört zu den giftigsten ätherischen Oelen. Es setzt den Blutdruck herab, indem es das vasomotorische Centrum lähmt und insbesonders wirkt es gerade wie gelber Phosphor, indem es eine ganz ähnliche hochgradige fettigeEntartung der Organe, insbesonders der Leber und der Nieren verursacht. Hingegen zeigt das Isosafrol, welches die Propenylgruppe statt der Allylgruppe trägt, ein ganz anderes Verhalten, indem sich hier bei einer weit geringeren Giftigkeit nervöse Erscheinungen einstellen, die bei der Safrolvergiftung völlig mangeln. Die Erklärung hierfür liegt darin, dass die Allylverbindungen, die einen höheren Wärmewert besitzen, labiler sind und mit dem Protoplasma heftigere Reaktionen eingehen, während das stabile Propenylderivat letzteres unbeeinflusst lässt.

Das Apiol wirkt, weil es ebenfalls eine Allylseitenkette hat, wie Safrol, nur treten hier starke lokalreizende Eigenschaften hinzu. Dem Cubebin fehlen giftige Erscheinungen nur aus dem Grunde, weil es wegen seiner Unlöslichkeit überhaupt nicht zur Resorption gelangt. Die eigenthümliche Wirkung auf den Stoffwechsel, die das Apiol und das Safrol zeigt, kommt auch dem Thymol



zu. Durch den Verschluss der Hydroxyle bei der Verätherung verlieren die Phenole die ihnen eigenthümlichen ätzenden und antisepitschen Eigenschaften und können, wie das Veratrol, schliesslich ganz unwirksam werden. Dass dieses bei den Körpern der Safrolgruppe nicht der Fall ist, verdanken diese Körper nur ihrer sehr reaktionsfähigen fetten Seitenkette und der doppelten Bindung in derselben.

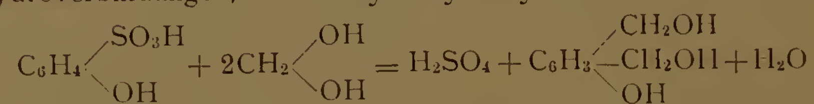
Der Versuch von Phenol ausgehend, wirksame Verbindungen dieser Substanz zu erhalten, hat verschiedene bedeutende Erfolge gezeitigt. Doch muss man auch hier, trotz der grossartigen Erfolge an der Methodik, sowie an dem Ideengange zahlreicher Erfinder strenge Kritik üben.

Wie bei allen wirksamen Substanzen hat man es sogar bei dem so gut wasserlöslichen Phenol nicht unterlassen können, durch Einwirkung von Schwefelsäure ein neues Desinfektionsmittel zu gewinnen. Hierbei lässt man auf Phenol nach der Angabe von Colin rauchende Schwefelsäure bei niederer Temperatur einwirken und setzt dem Reaktionsprodukte Alkohol zu. So gelangt man zu einem Gemenge von o-phenylsulfosaurem Aethyl, o-Phenyl-Sulfosäure und Aethylschwefelsäure. Dieses Gemenge von geringer Haltbarkeit spaltet Phenol, Alkohol und Schwefelsäure ab und hat sich mangels jeden Vorzuges vor dem Phenol selbst in der Praxis nicht halten können. Das Gemenge führt den Namen Aseptol. Auch der Versuch wurde gemacht, Phenol mit Eiweiss in Reaktion zu bringen. Shimada liess auf getrocknetes Albumin eine 10fache Gewichtsmenge Phenol einwirken und erwärmte, wobei das Albumin allmälig in Lösung ging. Wenn man nun das Reaktionsprodukt in Alkohol eingiesst, so erhält man ein flockiges Präcipitat, dessen Analysen auf ein triphenylirtes Albumin stimmen, welches aber beim Spalten mit Salzsäure kein Phenol abgiebt und dem auch antiseptische Wirkungen völlig fehlen. Wenn es auch also nicht gelingt, vom Phenol direkt zu solchen Eiweissverbindungen zu gelangen, die antiseptische Wirkungen haben, so scheint dies gut zu gelingen, wenn man aromatische Aldehyde mit Proteinsubstanzen reagiren lässt.

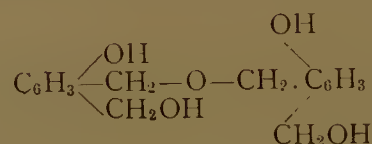
So kann man durch Zusammenbringung von Benzaldehyd $C_6H_5.COH$ Salicylaldehyd $OH.C_6H_4.COH$ mit Eiweiss, Casein oder Albumosen, Aldehydproteinverbindungen darstellen, in denen anscheinend die Aldehydgruppe mit den Amidogruppen des Eiweisses in Reaktion getreten ist und die angeblich antiseptische Eigenschaft zeigen.

Formaldehyd HCOH kondensirt sich mit Phenolen zu Phenolalkoholen und beim Erhitzen mit Mineralsäuren zu hochmolekularen Produkten.

Aehnliche unlösliche Körper entstehen bei der Einwirkung von Formaldehyd auf ein Gemenge von o- und p-Phenolsulfosäure beim Kochen von salzsaurer Lösung dieser Säuren. Der gebildete Körper ist schwefelfrei, da die Sulfogruppe durch die Formaldehydgruppe verdrängt wird; es entstehen hochmolekulare Oxydialkohole des Benzols bezw. deren Anhydroverbindungen, also Anhydroxybenzyldialkohol.



Letzterer Körper geht dann unter Wasseraustritt in die Anhydroverbindung über.



Praktische Verwendung hat dieser in Gegenwart von Alkalien Formaldehyd abgebende Körper nicht gefunden.

Eigenthümlich ist das physiologische Verhalten der beiden Naphtole.

α-Naphtol



und - Naphtol



sind merkwürdiger Weise verschieden giftig und zwar α-Naphtol stärker giftig als β-Naphtol. Wegen der schweren Löslichkeit wird β-Naphtol nur als Darmantisepticum und in der Dermatologie angewendet. β-Naphtolnatrium $C_{10}H_7.ONa$, welches in Wasser leichter löslich, hat den Namen Mikrocidin. Die Naphtolsulfosäure, welche in Wasser besser löslich, hat keine Vorzüge vor dem Naphtol, ihre Salze sind wenig antiseptisch wirksam.

Ein Naphtolderivat für dermatologische Zwecke ist das jüngst in der Therapie eingeführte Epicarin = β-Oxynaphtyl-o-oxy-m-toluylsäure $(COOH)(OH)C_6H_3.CH_2.C_{10}H_6.OH$. Es besitzt starken Säurecharakter und bildet wasserlösliche Salze. Es ist ein starkes, nicht reizend wirkendes Antisepticum, das bei innerlicher Darreichung zum grössten Theil unverändert wieder ausgeschieden wird. Es wird

gegen parasitäre Hautkrankheiten, wie Scabies, Herpes tonsurans, Hunderäude etc. empfohlen.

Die Naphtylaminsulfosäure (Naphtionsäure) wurde aus ganz anderen Gründen empfohlen. Sie besitzt die Eigenschaft, sich mit Nitrit zu der für den Organismus verhältnissmässig unschädlichen und leicht zersetzlichen Diazoverbindung umzusetzen und wurde von Riegler gegen Nitritvergiftung, Blutvergiftung und da die Jodausscheidung bei Jodismus angeblich auf Gegenwart von Nitriten beruht, auch hierbei empfohlen. Auch zur Verhinderung der Harnalkalescenz bei Blasenleiden wurde diese Säure angewendet.

* * *

Ersetzt man im Benzolkern einen Wasserstoff statt durch eine Hydroxylgruppe durch eine Karboxylgruppe, so erhält man eine wenig wirksame und wenig giftige Substanz, die Benzoesäure, von sehr geringer antiseptischer Kraft. Das Eintreten eines Hydroxyls, namentlich in der Orthostellung, (Bildung von Salicylsäure) macht sie wieder wirksamer. Auch das Eintreten einer Fettsäure statt des Karboxyls in den Benzolkern führt zur Entstehung antiseptisch wirkender Körper.

Von theoretischem Interesse ist ferner, zu sehen, wie sich die antiseptische Kraft der Phenole ändert, wenn man statt des Hydroxyls Fettsäuregruppen in den Benzolkern einführt. Die Benzoesäure hat ja bekanntlich sehr geringe therapeutische und antiseptische Eigenschaften. Die phenylsubstituirten Fettsäuren wachsen in ihrer antiseptischen Wirkung mit dem Wachsen des Molekulargewichtes der substituirten Säure. So wirkt Phenylessigsäure $C_6H_5.CH_2.COOH$ stärker wie Phenol; Phenylpropionsäure $C_6H_5.CH_2.CH_2.COOH$ stärker wie Phenylessigsäure, Phenylbuttersäure $C_6H_5.CH_2.CH_2.CH_2.COOH$ kräftiger wie Phenylpropionsäure. Hingegen hat Dugan gezeigt, dass sich die antiseptische Wirkung in der Fettsäurereihe umgekehrt verhält. Hier ist die Ameisensäure $HCOOH$ die stärkste, hierauf folgt die Essigsäure $CH_3.COOH$ und schliesslich die Propionsäure $CH_3.CH_2.COOH$. Um das Wachsen des Bacillus subtilis zu unterdrücken, benöthigt man Lösungen, die von der Ameisensäure 7 % oder von der Essigsäure 9 % oder Propionsäure 10 % enthalten. Diese Procentzahlen korrespondiren exakt mit dem relativen Molekulargewicht und mit der relativen Fähigkeit der Säuren, Basen zu neutralisiren. Phenylessigsäure und Phenylpropionsäure (Hyrozimmtsäure) sind ungiftig und wurden wegen ihrer günstigen Wirkung bei Tuberkulose empfohlen. Bei Typhus erniedrigt Phenylessigsäure die Temperatur und erhöht den Blutdruck.

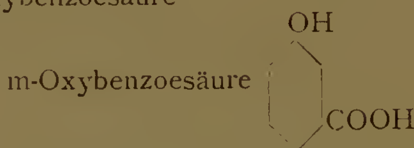
Die wichtige Entdeckung von Kolbe, dass man vom Phenol leicht durch Einwirkung von Kohlensäure unter bestimmten Bedingungen zur Salicylsäure



gelangen kann und dass dieser Substanz sehr bedeutende antiseptische und gährungshemmende Eigenschaften zukommen, hat in der synthetischen Chemie geradezu Epoche gemacht. Der grosse Erfolg der Salicylsäure in der Medicin, welcher durch die Beobachtung von Stricker, dass die Salicylsäure beim akuten Gelenkrheumatismus specifische Wirkung besitze, noch vergrössert wurde, war auch für die Theorie der Arzneimittelwirkung von Bedeutung. Während der Eintritt von Karboxylgruppen in aromatische Verbindungen, insbesonders in Phenole, im allgemeinen die Wirkung dieser Substanzen herabsetzt oder völlig aufhebt, ja sogar beim Phenol selbst durch Eintritt der Karboxylgruppe in zwei Stellungen völlig unwirksame Substanzen entstehen, wie die Para-



und Metaoxybenzoesäure



wird wohl durch den Eintritt einer Karboxylgruppe in der Ortho-Stellung die Giftigkeit des Phenols herabgesetzt, aber das neue Produkt, die Salicylsäure, erhält bei geringerer absoluter Giftigkeit auch neue therapeutische Eigenschaften, welche die der Ausgangssubstanz, des Phenols, weitaus übertreffen.

Ursprünglich hat Kolbe Salicylsäure synthetisch gewonnen, indem er Kohlensäure in kochendes Phenol dem Natrium zugesetzt, einleitete. Wenn man Kalihydrat statt des Natrons verwendete, so erhielt man hauptsächlich Para-oxybenzoesäure. Man konnte technisch aber besser zum Ziele gelangen, wenn man statt des Natriummetalles Aetznatron anwendete und durch Erhitzen von Phenol mit Natronhydrat trockenes Phenolnatrium darstellte und in dieses nun Kohlensäure einleitete. Hierbei bildete sich aber nur aus der Hälfte des angewandten

Phenols Salicylsäure. Schmidt hat aber die ursprünglich Kolbe'sche Synthese in der Weise vervollkommt, dass er Phenolnatriumkarbonat unter Druck auf ca. 140° erhitzte, wobei es quantitativ in Natriumsalicylat überging. Dieses Verfahren lässt sich auch in gleicher Weise für die Darstellung von Oxynaphthalinkarbonsäure und Oxychinolinkarbonsäure verwerthen, welche nach dem ursprünglichen Kolbe'schen Verfahren zu erhalten nicht möglich war. Von keiner praktischen Bedeutung sind die Versuche, vom Diphenylkarbonat ausgehend, durch Erhitzen dieser Substanz, einer äquivalenten Menge von Natriumhydrat und Alkohol auf 200° Salicylsäure zu erhalten. Das Diphenylkarbonat erhält man durch Einleiten von Chlorkohlenoxyd in Phenolnatrium, eine Methode, die weiterhin in der Weise geändert wurde, dass man gleiche Molekulargewichte von Diphenylkarbonat, Natronhydrat und Phenolnatrium zusammengeschmolzen hat. Derselbe Gedanke wurde dann weiter ausgebildet, indem man den Process in Eins zusammenzog und auf ein trockenes Gemenge von Phenol und Aetznatron im Verhältnisse von 3 Mol. Phenol zu 4 Mol. Aetznatron Phosgen einleitet und auf 200° erhitzt. Alle diese Methoden haben den Nachtheil, dass im Gegensatze zur Schmidt'schen Methode, welche eine quantitative Umwandlung des angewendeten Phenols in Salicylsäure ermöglicht, bei diesen Methoden der allergrösste Theil des angewendeten Phenols unverändert bleibt und nur ein kleiner Theil in die Salicylsäure-Synthese eingeht.

Ein neues Verfahren zur Darstellung der Salicylsäure schlug Manasse vor, bei dem im Gegensatz zu den bisherigen statt Natrium Kalium verwendet wird. Man mischt Phenol mit Potasche und setzt einen Ueberschuss dieses Salzes zu, um zu vermeiden, dass beim Erwärmen die Masse teigig wird. Bei einer Temperatur zwischen 130 und 160° leitet man nun Kohlensäure ein, wobei rasch eine Bildung von salicylsaurem Kali stattfindet.

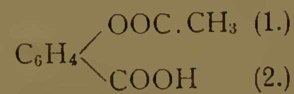
Die Untersuchungen von Kolbe haben, was für die Theorie der Salicylsäurewirkung sehr wichtig ist, gezeigt, dass die Wirkung dieser Oxybenzoesäure von der Orthostellung abhängig ist; weder die Paraoxybenzoesäure, noch die Metaoxybenzoesäure besitzen antiseptische Wirkungen oder die therapeutischen Effekte der Salicylsäure. Auch von den Kresotinsäuren $(OH).CH_3.C_6H_3.COOH$ ist die der Salicylsäure homologe wirksam und von kräftigen Effekten. Die Kresotinsäuren unterscheiden sich von den Oxybenzoesäuren dadurch, dass ein Kernwasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt ist. Man gelangt zu ihnen von den Kresolen $CH_3.C_6H_4.OH$ ausgehend und sie

verhalten sich zu den Kresolen chemisch wie die Salicylsäure zum Phenol, d. h. sie sind die Karbonsäuren der Kresole. Die Orthokresotinsäure ist von allen dreien physiologisch die wirksamste, weil auch hier die Orthostellung, ebenso wie bei der Salicylsäure die Wirksamkeit begünstigt, aber sie ist trotz ihrer physiologischen Wirksamkeit therapeutisch nicht verwerthbar, da sie nach verhältnissmässig kleinen Gaben eine Lähmung des Herzmuskels verursacht. Die Parakresotinsäure steht in Bezug auf die Wirkung hinter der Salicylsäure zurück, aber sie wird vom Organismus gut vertragen, während die Metakresotinsäure als ganz unwirksam anzusehen ist. Wird in der Salicylsäure also ein Kernwasserstoff durch eine Methylgruppe ersetzt, so steigt die Giftigkeit dieser Verbindung, während es beim Phenol umgekehrt ist, da die Kresole weniger giftig sind, wie die Phenole.

Ersetzt man im Hydroxyl der Salicylsäure den Wasserstoff durch eine Methylgruppe, so erhält man eine nur schwach antiseptisch wirkende, bei Thieren selbst in grossen Dosen ungiftig wirkende Substanz $C_6H_4<^{OCH_3\ (1).}_{COOH\ (2).}$ o-Methoxybenzoesäure. Bei Menschen hat sie nur schwache antithermische Wirkung. Ersetzt man in der Paraoxybenzoesäure den Wasserstoff des Hydroxyls durch Methyl, so bekommt man eine unwirksame und den Organismus unverändert passirende Substanz, die Anissäure $C_6H_4<^{OCH_3\ (1.)}_{COOH\ (4.)}$

Der Salicylsäure kommen als unangenehme Nebenerscheinungen vornehmlich der schlechte Geschmack zu und ferner der Umstand, dass einzelne Individuen sowohl von der Salicylsäure, als auch von salicylsaurem Natron in der Weise belästigt werden, dass sich Sensationen vom Magen aus geltend machen, die wohl auf die Aetzwirkung der Salicylsäure auf die Magenschleimhaut zurückzuführen sind. Die Versuche, diese im Grossen und Ganzen unwesentlichen Nebenwirkungen zu umgehen, haben zu einzelnen interessanten und zu einer äusserst wichtigen Synthese geführt.

In jüngster Zeit hat man durch den Verschluss der Hydroxylgruppe durch ein Essigsäureradikal eine Acetylsalicylsäure dargestellt,

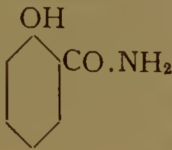


von welcher behauptet wird, dass sie der Organismus viel besser ver-

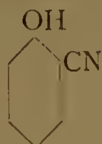
trägt, als die Salicylsäure selbst. Man lässt behufs Darstellung dieser Substanz Salicylsäure mit der anderthalbfachen Menge Essigsäureanhydrid zwei Stunden lang am Oelbad reagiren, wobei die Salicylsäure völlig in Lösung geht und beim Erkalten die Acetylsalicylsäure herauskrystallisirt oder man erhitzt Salicylsäure mit Acetylchlorid auf 80°, wobei man dasselbe Reaktionsprodukt erhält. Man erhält bessere Ausbeuten von dieser Verbindung, wenn man in Gegenwart eines Kondensirungsmittels, wie konc. Schwefelsäure, Zinkchlorid, Natriumacetat oder dgl. arbeitet. In gleicher Weise wurde durch Erhitzen der Salicylsäure oder ihrer Salze mit den Anhydriden oder Chloriden der Propion- Butter- oder Valeriansäure oder der hoheren Fettsäuren mit oder ohne Zusatz eines Kondensirungsmittels Propionyl-, Butyryl-, Valeryl- und höhere Acidylsalicylsäuren gewonnen. Im Organismus wird durch Abspaltung der Essigsäure die wirksame Salicylsäure wieder regenerirt.

Bei dem durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Salicylsäure erhaltenen salicylschwefelsauren Natron wird durch die Einführung der Sulfosäuregruppe die Salicylwirkung entschieden abgeschwächt, so dass es als Salicylsäureersatz durchaus unverwendbar ist. Weiter wurde versucht, neben der Karboxylgruppe andere Säuregruppen einzuführen. So haben Bialobrzecki und Nencki aus Acetylchlorid und Salicylsäure mit Hilfe von Eisenchlorid eine Acetsalicylsäure erhalten, welche die Konstitution $C_6H_3(OH)(COCH_3)(COOH)$ besitzt. Sie hat geringere antiseptische Wirkung wie die Salicylsäure, indem sie nicht einmal die Hefegärung zu beeinflussen vermag. Die Säure ist ungiftig und wird daher auch unverändert ausgeschieden.

Der Versuch, statt der Salicylsäure Salicylessigsäure einzuführen, hat nur einen äusserst geringen Erfolg zu verzeichnen. Doch sind einige Präparate, in denen man die Salicylsäurewirkung als eine Komponente der Gesammtwirkung haben wollte, durch Einführung der Salicylessigsäure dargestellt worden. Die Salicylessigsäure, in welcher der Hydroxylwasserstoff durch Essigsäure ersetzt ist, wurde zuerst durch Oxydation der o-Aldehyd-Oxyphenylessigsäure erhalten, späterhin gelang es, sie in quantitativer Ausbeute zu gewinnen, als man das Natriumsalz des o-Oxybenzamids

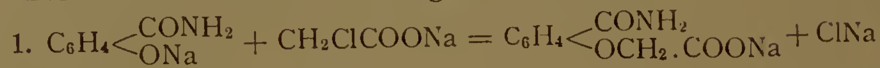


oder dasjenige des o-Oxybenzonitrils



mit monochloressigsauren Salzen umsetzte und die Säureamid- oder Nitrilgruppen durch Kochen mit Natronlauge verseifte.

Die Reaktion verlauft nach folgenden Gleichungen:

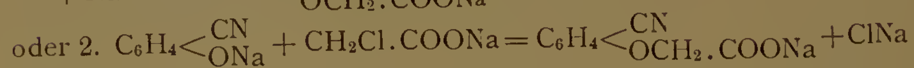


$$1.\ C_6H_4<^{CONH_2}_{ONa} + CH_2ClCOONa = C_6H_4<^{CONH_2}_{OCH_2.COONa} + ClNa$$

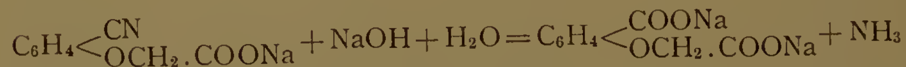




$$C_6H_4<^{CONH_2}_{O.CH_2.COONa} + NaOH = C_6H_4<^{COONa}_{OCH_2.COONa} + NH_3$$



$$\text{oder } 2.\ C_6H_4<^{CN}_{ONa} + CH_2Cl.COONa = C_6H_4<^{CN}_{OCH_2.COONa} + ClNa$$

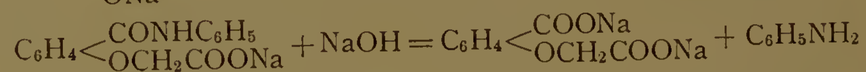


$$C_6H_4<^{CN}_{OCH_2.COONa} + NaOH + H_2O = C_6H_4<^{COONa}_{OCH_2.COONa} + NH_3$$

Noch einfacher und in grösserer Ausbeute kann man die Salicylessigsäure erhalten, wenn man an Stelle des Salicylamids die Anilide der Salicylsäuren mit chloressigsauren Salzen in Wechselwirkung bringt. Die entstehende freie Salicylanilidacetsäure spaltet sich bei längerem Kochen mit Alkalien glatt in Anilin und Salicylessigsäure.



$$C_6H_4<^{CONHC_6H_5}_{ONa} + CH_2Cl.COONa = C_6H_4<^{CONHC_6H_5}_{OCH_2COONa} + ClNa$$



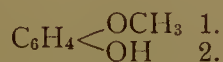
$$C_6H_4<^{CONHC_6H_5}_{OCH_2COONa} + NaOH = C_6H_4<^{COONa}_{OCH_2COONa} + C_6H_5NH_2$$

Bestrebungen anderer Art gingen dahin, von anderen hydroxylhaltigen aromatischen Verbindungen Karbonsäuren in der Absicht darzustellen, um der Salicylsäure analog wirkende Substanzen zu erhalten. Doch haben diese Bestrebungen aus dem Grunde keinen Erfolg gehabt, weil durch die Darstellung der Karbonsäure meist wenig wirksame Substanzen oder solche, die vor der Salicylsäure keine Vorzüge besassen, erhalten wurden. Die Art der Darstellung war naturgemäss analog der Salicylsäure-Synthese, umsomehr als man nach dem Verfahren von Schmidt die meisten Phenole in die entsprechenden Karbonsäuren zu verwandeln in der Lage war.

So kann man die Oxynaphtoesäuren nach Schmidt erhalten, wenn man auf α und β-Naphtol, beziehungsweise auf deren trockene Alkalisalze trockene Kohlensäure einwirken lässt und dann im Autoklaven auf 120—140° erhitzt. Die so dargestellten α- und β-Naphtolkarbonsäuren enthielten nach der Untersuchung von Nencki die Karboxylgruppe in

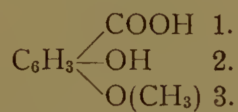
der Orthostellung zum Hydroxyl, so dass man sie als der Salicylsäure entsprechende Derivate des Naphtols ansprechen kann. Die Darstellung kann man insofern vereinfachen, als man den in zwei Phasen verlaufenden Process dadurch in einen zusammenlegt, dass man die Kohlensäure nicht bei gewöhnlicher Temperatur auf die Alkalisalze des Naphtols einwirken lässt, sondern unter Anwendung von Druck bei einer Temperatur von 120—145°, wobei die jedenfalls zunächst entstehenden naphtylkohlensauren Alkalisalze sofort in die entsprechenden neutralen karbonaphtolsauren Salze umgesetzt werden. Die β-Naphtolkarbonsäure, die man nach dem vorstehend beschriebenen Verfahren erhält, ist jedoch sehr unbeständig und zerfällt leicht wieder in Kohlensäure und β-Naphtol. Steigert man aber die Temperatur bei der Operation auf 200 bis 250°, so entsteht eine zweite, sehr beständige, gelb gefärbte β-Naphtolkarbonsäure. Auch vom Dioxynaphtalin und zwar sowohl vom 1,8 Dioxynaphtalin und vom 2,8 Dioxynaphtalin wurden zu gleichem Zwecke die Karbonsäuren dargestellt, indem man die Mononatriumsalze dieser Körper mit Kohlensäure unter Druck bei höheren Temperaturen erhitzte. Die Oxynaphtoesäuren haben eine ähnliche, aber kräftigere antiseptische Wirkung als die Salicylsäure und das Phenol, aber als Salicylsäureersatz eignen sie sich durchaus nicht, da sie beim internen Gebrauch örtlich stark reizend wirken und schon in Dosen von $1^1/_2$ g für Kaninchen tödtlich sind.

Auch von Guajakol



$$C_6H_4{<}^{OCH_3\ 1.}_{OH\ \ \ 2.}$$

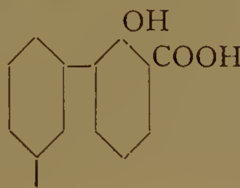
ausgehend hat man nach der Schmidt'schen Methode die Karbonsäure dargestellt, wobei man eine Substanz folgender Konstitution und Stellung erhält.



$$C_6H_3\begin{cases}COOH & 1.\\ OH & 2.\\ O(CH_3) & 3.\end{cases}$$

Doch hat diese Substanz keine therapeutische Anwendung gefunden, was wohl auf die Abschwächung der Guajakolwirkung durch den Eintritt der Karboxylgruppe zurückzuführen ist.

Auch vom Diphenyl ausgehend hat man o-Oxydiphenyl in die o-Oxydiphenylcarbonsäure nach der Schmidt'schen Synthese übergeführt, welche Substanz Phenylsalicylsäure



genannt wurde. Sie ist ein gutes Antisepticum, hat aber der Salicylsäure gegenüber wesentliche Nachtheile, da sie noch schwerer in Wasser löslich, als letztere und auch giftig ist.

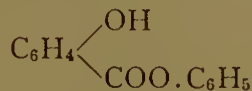
Auch vom Oxychinolin, insbesonders vom Orthooxychinolin wurde durch Einwirkung von Kohlensäure auf das Natriumsalz unter Druck die Orthooxychinolinkarbonsäure (Chinophenolkarbonsäure) dargestellt. Von einer praktischen Anwendung dieser Substanz hat nichts verlautet.

Die Einführung einer Amidogruppe in die Salicylsäure verändert an der Wirkung dieser Substanz nicht viel und der günstige Erfolg und die specifische Wirkung bei akutem Gelenksrheumatismus bleibt, ohne dass die Einführung eine Erhöhung der Wirksamkeit bedingen würde. Während die bis nun beschriebenen Wege mit Ausnahme der Acetylsalicylsäure dahin gingen, statt der Salicylsäure ähnlich konstituirte Karbonsäuren in die Therapie einzuführen, bemühte man sich anderseits in den Organismus Körper einzuführen, aus denen derselbe langsam durch Spaltungen oder Oxydationen Salicylsäure bilden kann. Es wurde schon erwähnt, dass man jüngst den Versuch unternommen hat, in die Hydroxylgruppe ein Essigsäureradikal einzuführen, um auf diese Weise der Salicylsäure ihre Nebenwirkungen zu benehmen. Ein anderer Weg war gegeben, durch die empirische Anwendung des Salicins. Das Salicin ist das Glycosid des Saligenins $C_6H_4OH.CH_2.OH$. Das Saligenin wird nun, wenn es auch als solches schon wirkt, im Organismus durch Oxydation in Salicylsäure übergehen. Man kann es synthetisch darstellen, indem man Formaldehyd auf Phenol einwirken lässt.

Nach einem Verfahren von Sell kann man Saligenin in der Weise unlöslich machen, dass man es bei Gegenwart einer Mineralsäure in der Wärme mit Gerbsäure reagiren lässt.

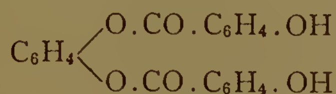
Den grössten Erfolg unter allen Verfahren, Körper darzustellen, denen die Nebenwirkungen der Salicylsäure fehlen, die aber überdies noch eine zweite wirksame Komponente enthalten, welche trotz ihrer Giftigkeit wegen ihrer langsamen Abspaltung der wirksamen Komponenten aus der Verbindung keine Giftwirkung äusserten, hatte die Einführung des sogenannten Salolprincips durch Nencki. Nencki war der erste, der den für die Arzneimittelsynthese bahnbrechenden Weg eingeschlagen hat, wirksame Säuren und Phenole esterförmig gebunden in den Organismus einzuführen. Durch die Einführung der unlöslichen Ester, welche den Magen unverändert und unverseift passiren, wird jede ätzende Wirkung dieser Substanzen im Magen und hiermit jede Belästigung der Magenschleimhaut von den Arzneimitteln vermieden. Diese Salole werden erst im Darme lang-

sam unter dem Einflusse des esterverseifenden Enzyms, welches von der Bauchspeicheldrüse geliefert wird, bei Gegenwart der normalen Darmsoda in die Komponenten gespalten. Ausserdem betheiligen sich an der Esterspaltung auch vorzüglich die Darmbakterien, insbesondere an der Aufspaltung der Phenolkarbonate. Die Säure wird durch die Alkalisalze im Darme neutralisirt, während das Phenol als solches einerseits im Darme als Antisepticum zur Wirkung gelangen kann, anderseits nach seiner Resorption im Organismus selbst wirkt, ohne aber Vergiftungserscheinungen zu verursachen, da ja nur langsam kleine Mengen des Phenols aus dem Ester abgespalten zur Resorption gelangen, so dass der Organismus unter der kontinuirlichen Einwirkung von kleinen Mengen des Phenols steht, eine plötzliche Ueberfluthung desselben durch das giftige Phenol ausgeschlossen ist. Dieses Salolprincip hat eine ausgebreitete Anwendung in der Arzneimittelsynthese nach beiden Richtungen gefunden, sowohl um wirksame Säuren, als auch um wirksame Phenole in Verbindungen zu bringen, die ätzende oder giftige Wirkungen auszulösen nicht in der Lage sind. Nencki hat gefunden, dass während die Säuren der Fettreihen und aromatische Säuren mit Phenolen unter Anwendung von wasserentziehenden Mitteln, wie Chlorzink, Aluminiumchlorid etc. Ketone bilden, im Gegensatze hierzu fette, oder aromatische Säuren mit Phenolen oder Naphtolen bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid als wasserentziehendes Mittel nicht Ketone, sondern Säureester bilden. So erhält man beim Zusammenschmelzen von Salicylsäure und Phenol unter Erwärmung der Mischung mit Phosphoroxychlorid auf 120° den Salicylsäurephenylester, das Salol κατ' ἐξοχήν



hierbei reagiren 2 Moleküle Säure, 2 Moleküle Phenol und 1 Molekül Phosphoroxychlorid.

Unter denselben Bedingungen kann man den Salicylsäureresorcinester

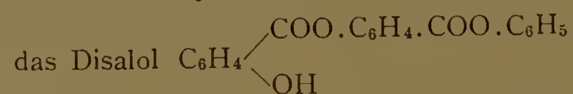


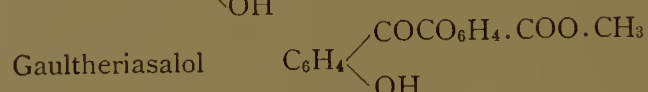
sowie die Salicylsäureester des α- und β-Naphtols, des Dioxynaphtalin etc. erhalten. Von Vortheil ist es, dafür zu sorgen, dass die bei dem Processe frei werdende Metaphosphorsäure, welche im freien Zustande leicht zur Bildung grosser Mengen von Phosphorsäurephenylestern Veranlassung giebt, an Alkali gebunden wird. Statt des Phosphoroxychlorids kann man auch Phosphorpentachlorid anwenden. Ferner kann man Schwefeloxychlorid SO_2Cl_2 oder auch saure schwefelsaure Alkalien als wasser-

entziehende Mittel benützen. Statt der Salicylsäure kann man zu der gleichen Reaktion α-Oxynaphtoesäure, o- und p- Nitrosalicylsäure, Resorcincarbonsäure und statt des Phenols Resorcin, Pyrogallol, Thymol, Nitrophenol, α- und β-Naphtol, Gaultheriaöl (Salicylsäuremethylester) und Salol verwenden.

Die Darstellung der Salole geschieht aber einfacher statt mit Phosphoroxychlorid in der Weise, dass man Phenolnatrium und salicylsaures Natron in äquimolekularen Mengen mischt und Phosgengas darauf einwirken lässt. Aus dem Reaktionsprodukt kann man den gebildeten Aether mit Wasserdampf austreiben. Dieses Verfahren bietet vor der Verwendung des Phosphoroxychlorids, mit dem es ja sonst ganz identisch ist, den Vortheil der Billigkeit.

Man erhält nach der Nencki'schen Synthese eine Reihe von Körpern, so das Resorcindisalicylat $C_6H_4(COO.C_6H_2.OH)_2$

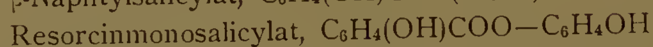

das Disalol $C_6H_4\begin{matrix}\diagup COO.C_6H_4.COO.C_6H_5 \\ \diagdown OH\end{matrix}$

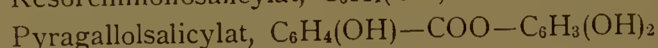

Gaultheriasalol $C_6H_4\begin{matrix}\diagup COCO_6H_4.COO.CH_3 \\ \diagdown OH\end{matrix}$

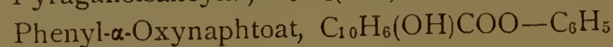

Salol, $C_6H_4(OH)-COO(C_6H_5)$

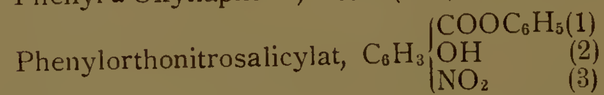

α-Naphtylsalicylat, $C_6H_4(OH)COO(C_{10}H_7)$

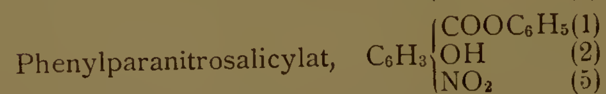

β-Naphtylsalicylat, $C_6H_4(OH)COO(C_{10}H_7)$


Resorcinmonosalicylat, $C_6H_4(OH)COO-C_6H_4OH$


Pyragallolsalicylat, $C_6H_4(OH)-COO-C_6H_3(OH)_2$

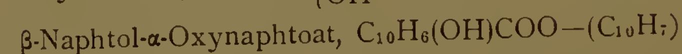

Phenyl-α-Oxynaphtoat, $C_{10}H_6(OH)COO-C_6H_5$

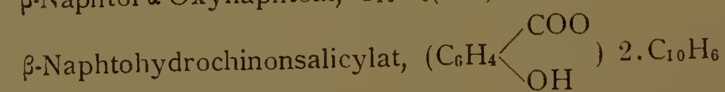

Phenylorthonitrosalicylat, $C_6H_3\begin{cases}COOC_6H_5 & (1) \\ OH & (2) \\ NO_2 & (3)\end{cases}$

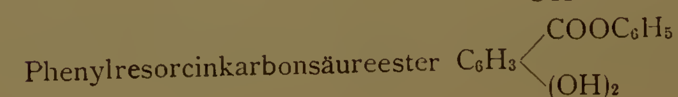

Phenylparanitrosalicylat, $C_6H_3\begin{cases}COOC_6H_5 & (1) \\ OH & (2) \\ NO_2 & (5)\end{cases}$


p-Nitrophenylsalicylat, $C_6H_4\begin{cases}COO-C_6H_4-NO_2 \\ OH\end{cases}$

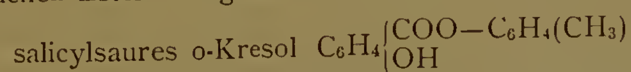

Thymolsalicylat, $C_6H_4\begin{cases}COO-C_{10}H_{13}) \\ OH\end{cases}$


β-Naphtol-α-Oxynaphtoat, $C_{10}H_6(OH)COO-(C_{10}H_7)$


β-Naphtohydrochinonsalicylat, $(C_6H_4\begin{matrix}\diagup COO \\ \diagdown OH\end{matrix})\ 2.C_{10}H_6$

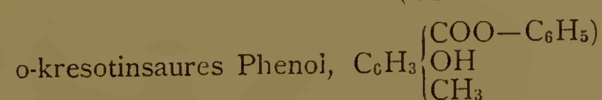

Phenylresorcinkarbonsäureester $C_6H_3\begin{matrix}\diagup COOC_6H_5 \\ \diagdown (OH)_2\end{matrix}$

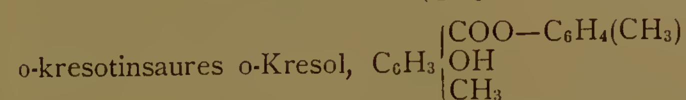
Weiterhin hat Nencki nach der gleichen Methode eine Reihe von ähnlichen Estern dargestellt und zwar:

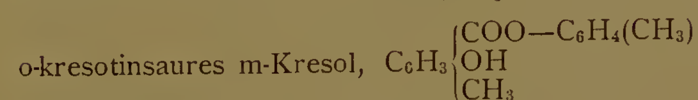

salicylsaures o-Kresol $C_6H_4\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \end{cases}$

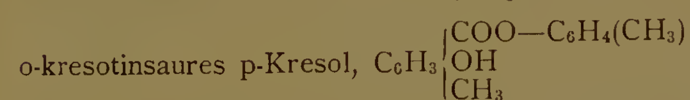

salicylsaures m-Kresol $C_6H_4\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \end{cases}$

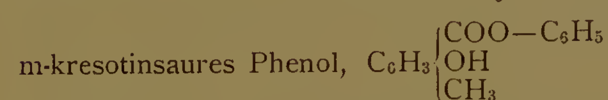

salicylsaures p-Kresol, $C_6H_4\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \end{cases}$

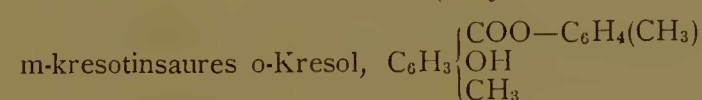

o-kresotinsaures Phenol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_5) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$

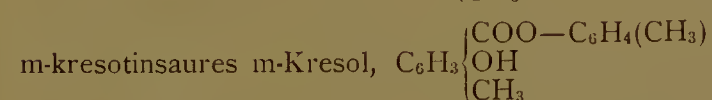

o-kresotinsaures o-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$


o-kresotinsaures m-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$

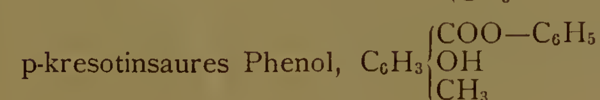

o-kresotinsaures p-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$

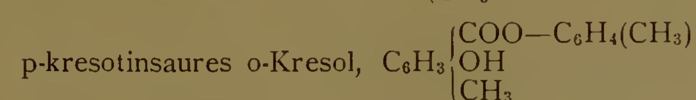

m-kresotinsaures Phenol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_5 \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$

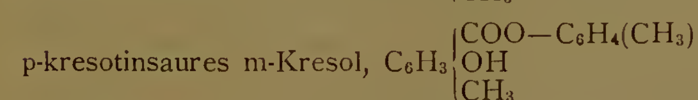

m-kresotinsaures o-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$

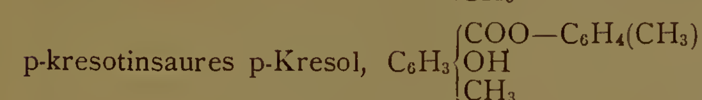

m-kresotinsaures m-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$


m-kresotinsaures p-Kresol $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$


p-kresotinsaures Phenol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_5 \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$


p-kresotinsaures o-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$


p-kresotinsaures m-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$


p-kresotinsaures p-Kresol, $C_6H_3\begin{cases} COO-C_6H_4(CH_3) \\ OH \\ CH_3 \end{cases}$

Salicylsaures Rohkresol, aus Salicylsäure und Theerkresol ist je nach dem Siedepunkt des angewendeten Kresols flüssig oder halbfest.

Rohkresotinsaures Phenol aus Phenol und der Karbonsäure des oben erwähnten Theerkresols.

Rohkresotinsaures Rohkresol.

Salicylsaures Methylresorcin, $C_6H_4\begin{cases}COO-C_6H_4(OCH_3)\\OH\end{cases}$

p-oxybenzoesaures Phenol, $C_6H_4\begin{cases}COO-C_6H_5\\OH\end{cases}$

anissaures Phenol, $C_6H_4\begin{cases}COO-C_6H_5\\OH\end{cases}$

p-aethoxybenzoesaures Phenol, $C_6H_4\begin{cases}COO-C_6H_5\\OC_2H_5\end{cases}$

salicylsaures Guajakol $C_6H_4\begin{cases}COO.C_6H_4.OCH_3\\OH\end{cases}$

salicylsaures Thiophenol, $C_6H_4\begin{cases}COS-C_6H_5\\OH\end{cases}$

o-kresotinsaures Guajakol, $C_6H_3\begin{array}{ll}-COOC_6H_4O.CH_3 & (1)\\-OH & (2)\\-CH_3 & (3)\end{array}$

o-kresotinsaures Kresol, $C_6H_3\begin{array}{ll}-COOC_7H_6OCH_3 & (1)\\-OH & (2)\\-CH_3 & (3)\end{array}$

m-kresotinsaures Guajakol, $C_6H_3\begin{array}{ll}-COOC_6H_4OCH_3 & (1)\\-OH & (2)\\-CH_3 & (4)\end{array}$

m-kresotinsaures Kreosol, $C_6H_3\begin{array}{ll}-COOC_7H_6OCH_3 & (1)\\-OH & (2)\\-CH_3 & (3)\end{array}$

p-kresotinsaures Guajakol, $C_6H_3\begin{array}{ll}-COOC_6H_4OCH_3 & (1)\\-OH & (2)\\-CH_3 & (5)\end{array}$

p-kresotinsaures Kreosol, $C_6H_3\begin{array}{ll}-COOC_7H_6OCH_3 & (1)\\-OH & (2)\\-CH_3 & (5)\end{array}$

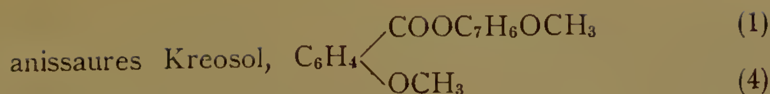
p-oxybenzoesaures Guajakol, $C_6H_4\begin{array}{ll}-COOC_6H_4OCH_3 & (1)\\-OH & (4)\end{array}$

p-oxybenzoesaures Kreosol, $C_6H_4\begin{array}{ll}-COOC_7H_6OCH_3 & (1)\\-OH & (2)\end{array}$

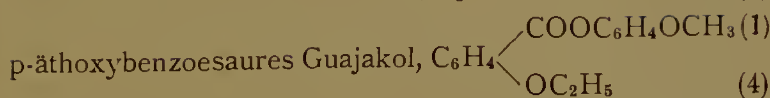
benzoesaures Guajakol, $C_6H_5.COOC_6H_4O.CH_3$

benzoesaures Kreosol, $C_6H_5COOC_7H_6OCH_3$

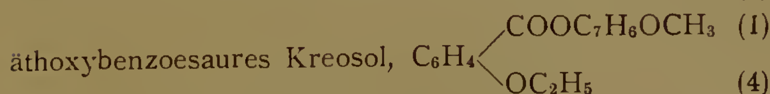
anissaures Guajakol, $C_6H_4\begin{array}{ll}-COOC_6H_4OCH_3 & (1)\\-OCH_3 & (4)\end{array}$



anissaures Kreosol, $C_6H_4\langle^{COOC_7H_6OCH_3\ (1)}_{OCH_3\ (4)}$



p-äthoxybenzoesaures Guajakol, $C_6H_4\langle^{COOC_6H_4OCH_3\ (1)}_{OC_2H_5\ (4)}$



äthoxybenzoesaures Kreosol, $C_6H_4\langle^{COOC_7H_6OCH_3\ (1)}_{OC_2H_5\ (4)}$

salicylsaures Isobutylphenol.
salicylsaures Isoamylphenol.
salicylsaures Benzylphenol.
salicylsaures o-Thiokresol.
zimmtsaures Eugenol.
salicylsaures Kreosot, flüssig.
benzoesaures Kreosot, flüssig.
zimmtsaures Kreosot von wechselndem Schmelzpunkt, je nach der Beschaffenheit des Kreosots.

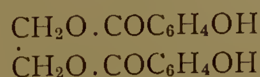
Erner hat weiterhin die interessante Beobachtung gemacht, dass beim Erhitzen der Salicylsäure allein auf Temperaturen von 160 bis 240° sich diese unter Abspaltung von Wasser und Kohlensäure zu Salol umsetzt, wenn während des Erhitzens das dabei entstehende Wasser abdestillirt und der Zutritt der Luft verhindert wird. Auch das Polisalicylid, welches man durch Erhitzen von gleichen Mengen von Salicylsäure und Phosphoroxychlorid erhält und dass die Zusammensetzung $(C_7H_4O_2)x$ hat, kann man ohne Anwendung kondensirender Agentien durch Erhitzen mit Phenol glatt in Salol überführen.

Nach dem Verfahren von Georg Cohn kann man höhere Salole erhalten, wenn man das eigentliche Salol, den Salicylsäurephenylester, mit höheren Phenolen erhitzt, wobei das niedrigere Phenol aus dem Molekül verdrängt wird. Diese Methode ist besonders bei der Darstellung von Salolen gegen Kondensationsmittel empfindlicher Phenole zu empfehlen. So wurden dargestellt:

Salicyleugenol $C_6H_3(C_3H_5)(OCH_3).O.CO.C_6H_4(OH)$
Disalicylhydrochinon $C_6H_4(O.CO.C_6H_4.OH)_2$
Monosalicylhydrochinon $C_6H_4(OH).O.CO.O.C_6H_4.OH$
Salicylcarvakrol $C_6H_3(C_3H_7)(CH_3).O.CO.O.C_6H_4OH$
Salicylsalicylamid $C_6H_4.(CO.NH_2).O.CO.C_6H_4.OH$
vielleicht identisch mit Disalicylamid
Di-p-kresotinsäureresorcinester $C_6H_4[O.CO.C_6H_3(OH)(CH_3)]_2$
Di-p-kresotinsäurehydrochinonester $C_6H_4[O.CO.C_6H_3(OH)(CH_3)]_2$
p-Kresotinsäure-β-naphtolester $C_{10}H_7.O.CO.C_6H_3(OH)(CH_3)$.

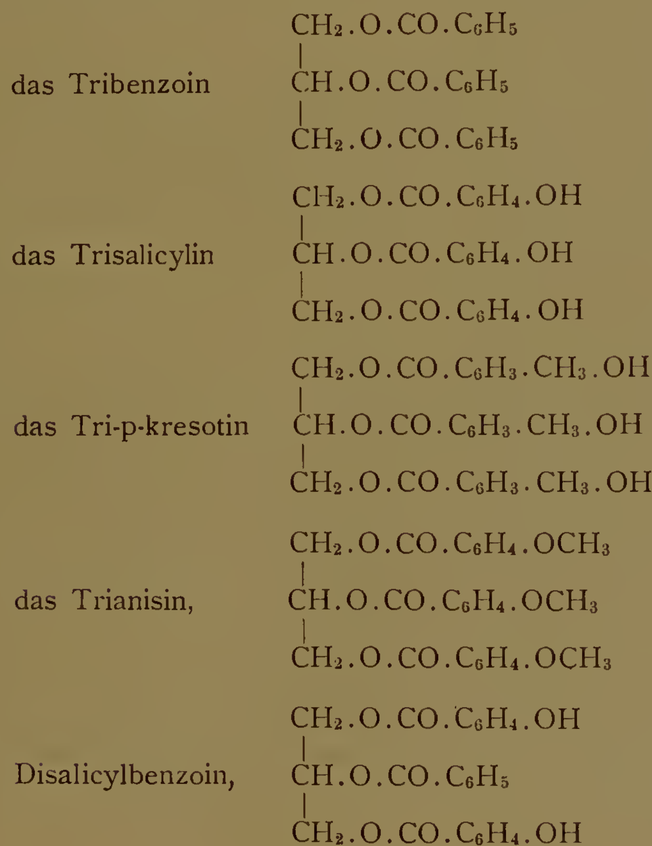
Während das eigentliche Salolprincip dahinging, eine wirksame aromatische Säure mit einem wirksamen Phenol esterförmig zu binden und auf diese Weise die beiden wirksamen Komponenten so zu kuppeln, dass sie ohne schädliche Wirkungen auszuüben, langsam im Darme verseift und langsam resorbirt werden, so dass also die gährungshemmende Wirkung des Phenols sich auch über den ganzen Darm erstreckt, konnte man dieses Salolprincip noch weiterhin nach der Richtung ausdehnen, dass man an eine wirksame aromatische Säure eine wenig wirksame, oder ganz unwirksame hydroxylhaltige Substanz durch esterförmige Bindungen kuppelte, oder dass man einen wirksamen, aromatischen hydroxylhaltigen Körper mit einer wenig oder ganz unwirksamen Säure zu einem Ester verband. In dem erstern Falle erhielt man Säureester, bei denen man nur auf die Wirkung der aromatischen Säure reflektirte und deren ätzenden Wirkungen oder sonstigen Schädlichkeiten man durch Veresterung beheben wollte. Im anderen Falle wurden meist aliphatische Säuren, deren Natronsalze unwirksam sind, ja selbst die Kohlensäure oder die an und für sich fast unwirksame Benzoesäure von den aromatischen mit der hydroxylirten aromatischen Verbindung zu dem Zwecke gekuppelt, um die ätzenden Wirkungen des betreffenden Phenols zu beseitigen. Während die eigentlichen Salole als Substanzen aufzufassen sind, die aus zwei wirksamen Komponenten bestehen, und daher nach ihrer Abspaltung und Resorption die Wirkungen beider Komponenten zur Geltung kommen, konnten die Salole dieser Art, wie man im weiteren Sinne die nach dem Salolprincip aufgebauten Ester nannte, nur die Wirkungen der einen Komponente der Säure oder des Phenols zur Geltung bringen. Man könnte diese Substanzen als partiell wirksame Salole im weiteren Sinne bezeichnen. Aber es besteht weiterhin die Möglichkeit, dass solche esterartig gebundene Substanzen, die z. B. einen aliphatischen Alkohol enthalten, ausser der Wirkung ihrer verseiften Bestandtheile auch eine dem Ester eigenthümliche Wirkung auslösen, wenn der Ester als solcher zur physiologischen Wirkung gelangt. Das Verhalten des Triacetins im Organismus z. B. muss in jeder Beziehung bei der Darstellung solcher Substanzen zur Vorsicht und zur experimentellen Prüfung eines jeden Einzelindividuums vor der Anwendung am Krankenbette veranlassen, insbesondere wenn man aliphatische Säuren mit einer wirksamen hydroxylhaltigen Substanz verestert. Nach dieser Richtung hin, aromatische Säuren mit an und für sich wenig wirksamen Substanzen zu verbinden, verdienen insbesondere die Ester der Salicylsäure mit Methyl- und Aethylalkohol erwähnt zu werden. Der Methylester der Salicylsäure, welcher syn-

thetisch dargestellt wird, besitzt Vorzüge vor dem natürlichen Gaultheriaöl, da diesem letzteren eine reizende Wirkung zukommt, die den synthetischen Präparaten fehlt. Der Methylester wird ebenso wie der Aethylester im Darme gut zerlegt, beide Körper wirken langsamer als die Salicylsäure. Das Aethylensalicylat aber,



$$\begin{array}{l} CH_2O.COC_6H_4OH \\ CH_2O.COC_6H_4OH \end{array}$$

wird nur zur Hälfte aus dem Darme aufgenommen. Von Interesse sind von diesem Gesichtspunkte aus auch die Salicylderivate des Glycerins, sowie die aromatischen Ester des Glycerins mit Benzoesäure, p-Kresotinsäure und Anissäure. Man stellt diese dar, indem man die aromatischen Säuren mit der entsprechenden Menge Glycerin durchtränkt und in der Wärme Chlorwasserstoff einleitet. Hierbei bilden sich die Dichlorhydrine der aromatischen Säuren. Erhitzt man nun ein Molekül eines solchen Dichlorhydrinäthers mit zwei Molekülen des Salzes einer aromatischen Säure auf 200°, so erhält man einfache und gemischte Glyceride der aromatischen Säuren. Nach dieser Methode wurden dargestellt



das Tribenzoin
$$\begin{array}{l} CH_2.O.CO.C_6H_5 \\ | \\ CH.O.CO.C_6H_5 \\ | \\ CH_2.O.CO.C_6H_5 \end{array}$$

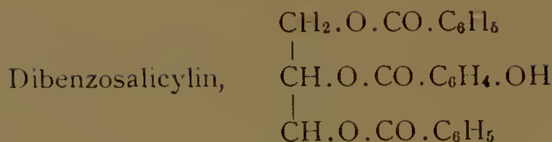
das Trisalicylin
$$\begin{array}{l} CH_2.O.CO.C_6H_4.OH \\ | \\ CH.O.CO.C_6H_4.OH \\ | \\ CH_2.O.CO.C_6H_4.OH \end{array}$$

das Tri-p-kresotin
$$\begin{array}{l} CH_2.O.CO.C_6H_3.CH_3.OH \\ | \\ CH.O.CO.C_6H_3.CH_3.OH \\ | \\ CH_2.O.CO.C_6H_3.CH_3.OH \end{array}$$

das Trianisin,
$$\begin{array}{l} CH_2.O.CO.C_6H_4.OCH_3 \\ | \\ CH.O.CO.C_6H_4.OCH_3 \\ | \\ CH_2.O.CO.C_6H_4.OCH_3 \end{array}$$

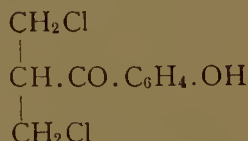
Disalicylbenzoin,
$$\begin{array}{l} CH_2.O.CO.C_6H_4.OH \\ | \\ CH.O.CO.C_6H_5 \\ | \\ CH_2.O.CO.C_6H_4.OH \end{array}$$

Dibenzosalicylin,



$$CH_2.O.CO.C_6H_5$$
$$|$$
$$CH.O.CO.C_6H_4.OH$$
$$|$$
$$CH.O.CO.C_6H_5$$

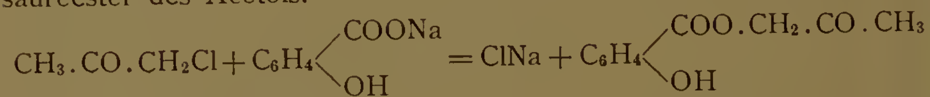
Von dem Trisalicylsäuretriglycerid gelangen aber nur 9% im Organismus zur Resorption, während der Rest im Kothe ausgeschieden wird, hierbei kommt es zu einer leichten Desinfektion des Kothes. Hingegen werden von dem Salicylsäuredichlorhydrinester



$$CH_2Cl$$
$$|$$
$$CH.CO.C_6H_4.OH$$
$$|$$
$$CH_2Cl$$

gegen 93% resorbirt. Doch haben Chlorhydrine eine schwer schädigende Wirkung auf die Darmschleimhaut neben ihren hypnotischen Effekten. Salicylverbindungen solcher Art, welche im Wasser mehr oder weniger löslich sind, werden ziemlich vollkommen aufgenommen. Aber die äusserst schwere Resorbirbarkeit und Verseifung der Triglyceride der aromatischen Säure macht die Anwendung solcher Substanzen in der Therapie ganz unmöglich.

Weiters wurde ein Versuch gemacht, einen Acetolsalicylsäureester für solche Zwecke darzustellen, wo es sich nur um die Wirkung der Salicylsäure handelt. Durch Umsetzung zwischen Monohalogenderivaten des Acetons und salicylsaurem Natron erhält man den Salicylsäureester des Acetols.



$$CH_3.CO.CH_2Cl + C_6H_4\begin{cases}COONa \\ OH\end{cases} = ClNa + C_6H_4\begin{cases}COO.CH_2.CO.CH_3 \\ OH\end{cases}$$

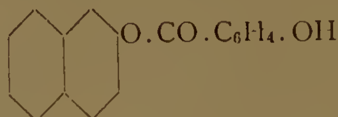
Diese Salacetol genannte Substanz wird ungemein leicht verseift und kann daher als Ersatzmittel der Salicylsäure sehr gut Verwendung finden, ohne aber vor dieser grosse Vortheile zu besitzen und zwar aus dem Grunde, weil diese leichte Verseifbarkeit des Esters die Nebenwirkung der Salicylsäure rasch wieder in Erscheinung treten lässt.

Zur Darstellung von Phenolderivaten nach dem Salolprincipe, welche aber nur Phenol als wirksame Komponente tragen, eignen sich insbesonders die Karbonate dieser Substanzen, sowie die Ester der Fettsäuren. Die entsprechenden Methoden zur Darstellung dieser Derivate findet man im Kapitel Kreosot behandelt, da die Methoden hauptsächlich zur Gewinnung von Guajakolderivaten Anwendung und Verbreitung gefunden haben.

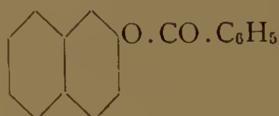
Ueber die eigentlichen Salole bleibt Folgendes zu erwähnen: Die aromatischen Salole zeigen alle die Eigenschaft, im Darme langsam verseift, die antiseptische Wirkung des freiwerdenden Phenols äussern zu können. Ihre Wirkung als Darmantiseptica ist daher einzig und allein abhängig von der antiseptischen Kraft des in der Verbindung enthaltenen Phenols, weil die Natronsalze der aromatischen Karbonsäuren keine antiseptische Wirkung äussern, eine Wirkung, die nur den freien Säuren zukommt. Ihre Giftigkeit ist ebenfalls, da ja die aromatischen Karbonsäuren wesentlich ungiftiger sind als die Phenole, wesentlich abhängig von dem in der Verbindung enthaltenen Phenole. Innerhalb des Organismus äussern die Salole nach ihrer Aufspaltung nur die Wirkungen der beiden Komponenten. Es kann aber, da man die Raschheit der Abspaltung des wirksamen Phenols nicht in der Hand hat, gelegentlich zu Phenolvergiftungen kommen. Man wird daher in allen Fällen, wo es sich nur um die Wirkung der aromatischen Säure, etwa der Salicylsäure handelt, nur die partiell wirksamen Salole zu benützen haben und zwar diejenigen, in welchen die Salicylsäure allein als wirksame Komponente aufzufassen ist. Hingegen wird man sich in den Fällen, wo es sich allein um die Darmdesinfektion handelt, mit grösseren Vortheilen der Präparate bedienen, welche die Ester einer unwirksamen Säure mit dem wirksamen Phenol darstellen. Man hat auch vorgeschlagen, Salole als Wundantiseptica und zwar als Streupulver zu benützen, da sie hiefür die Eigenschaft wasserunlöslich zu sein prädisponirt. Aber die Verwendung der Salole in diesem Sinne stösst eben auf das Hinderniss, dass sie ja keineswegs als solche Antiseptica sind, sondern nur ihre Komponenten und dass es daher vorerst zu einer Aufspaltung in diese kommen muss, einer Aufspaltung, welche die Gewebe und die Wundsekrete nur schwer zu vollführen vermögen. Dieses ist der Grund, weshalb man von der Verwendung der Salole als antiseptische Streupulver abgekommen und die vereinzelten Versuche der Chemiker neue Salole, für diese Zwecke aus billigen Substanzen dargestellt, als Wundstreupulver einzuführen stets Schiffbruch leiden.

Aus der grossen Reihe der eigentlichen Salole konnten nur Wenige trotz der vortrefflichen Idee auf der sie basirt waren, in der Therapie zur Geltung kommen, während dieselbe Grundidee bei der Darstellung der Ester des Guajakols z. B. in der Therapie den vollen und berechtigten Sieg errungen hat. Es mag dies zum grössten Theile darauf zu beziehen sein, dass die Nebenwirkungen der Salicylsäure, die zu bekämpfen hier in erster Linie beabsichtigt war, meist so unwesentliche sind, dass es kaum nothwendig erscheint, ein neues, theures Präparat

für diese einzuführen. Das eigentliche Salol, der Salicylsäurephenylester, hat von den Substanzen dieser Gruppen die grösste Verbreitung gefunden. Neben diesen konnten nur die β-Naphtolderivate der Salicylsäure

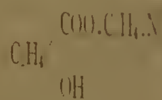


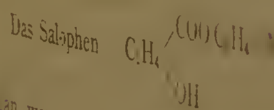
und der Benzoesäure



welche letztere aber nach Sahli den Nachtheil haben, dass sie im Darme nur schwer verseift werden, zur Verwendung gelangen. Der Versuch, Phtalsäurediphenyläther $C_6H_4<\begin{smallmatrix}COO.C_6H_5\\COO.C_6H_5\end{smallmatrix}$ in die Therapie einzuführen, den Marfori und Giusti unternommen, muss ebenfalls als gescheitert angesehen werden. Die Phtalsäure ist eine der wenigen aromatischen Verbindungen, deren Kern im Organismus aufgespalten wird. Hierbei entsteht aus der Phtalsäure Oxalsäure, die dann oxydirt wird. Langsam spaltet sich aus dem Phtalsäurediphenylester das Phenol im Darme ab und ein grosser Theil des Esters geht unverändert mit dem Kothe fort. Obwohl das Phtalol ein kräftiges Darmdesinfectionsmittel ist, so hat es vor dem Salol den Nachtheil, dass die Phtalsäure weit giftiger ist als die Salicylsäure und man ebensowenig wie beim Salol sich vor dem Auftreten einer Phenolvergiftung schützen kann.

Von geringer praktischer Bedeutung müssen solche salolartige Körper erscheinen, die saure Phenolester darstellen, ebenso wie solche, die leicht in saure Phenolester übergehen, wenn auch ihr physiologisches Verhalten im Organismus von grossem theoretischen Interesse ist. Autenrieth und Vamossy haben, indem sie nach der Baumann-Schottenmethode Phenole in 10%iger Natronlauge mit Phosphoroxychlorid schüttelten, Triphenylphosphat bekommen $OP(OC_6H_5)_3$. Dieser Ester wird im Organismus in der Weise aufgespalten, dass Diphenylphosphorsäure $HO_2P(OC_6H_5)_2$ und Phenol entstehen. Die Diphenylphosphorsäure wird aber im Organismus nicht weiter zerlegt, so dass von den drei im Ester enthaltenen Phenolmolekülen nur einer zur physiologischen Wirkung gelangt. Dieser Vorgang beweist, dass solche saure Ester im Gegensatz zu den neutralen im Organismus wegen ihrer sauren Eigenschaften keinen weiteren Veränderungen unterliegen und den Organismus unverändert verlassen. Dieses Verhalten giebt den



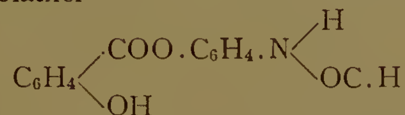


richtigen Fingerzeig, dass sich zur Darstellung von wirksamen Salolen, die zur vollen Geltung kommen sollen, nur einbasische Säuren gut eignen, da man bei den zweibasischen, insbesondere bei den anorganischen, Gefahr läuft, dass ein grosser Theil der wirksamen Komponenten, mit der Säure gepaart, den Organismus unverändert verlässt.

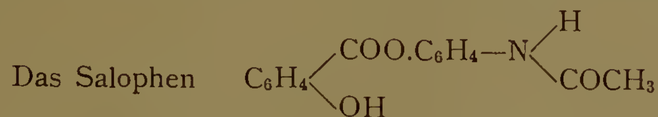
Man hat weiter den Vorschlag gemacht, basische Reste mit der Salicylsäure zu ähnlichen Zwecken in Verbindung zu bringen. Das Salicylamid z. B. hat den Vortheil, dass es leichter löslich als die Salicylsäure, stärker analgesirend wirkt als diese. Doch haben Versuche anderer Art, insbesondere das Kuppeln der Salicylsäure mit antipyretischen und ebenfalls antirheumatisch wirksamen Substanzen mehr Erfolg gehabt. Insbesondere haben die Acetylamidoverbindungen der Phenole in diesem Sinne Verwendung gefunden.

Der Salophen genannte Salicylsäureacetylparamidophenoläther hat dieselben günstigen Eigenschaften wie das Salol, ist dabei geruch- und geschmacklos und von geringerer Giftigkeit, dabei ist aber die zweite wirksame Komponente, das Acetylparamidophenol, für sich zwar keine besonders antiseptisch wirksame Substanz wie das Phenol, hingegen aber ein Antipyreticum im Sinne der Anilinderivate. Von diesem Gesichtspunkte aus müssen auch die Substanzen dieser Reihe betrachtet werden.

Von dieser Betrachtung ausgehend ist auch der Salicylsäureformylparamidophenoläther



ein minder brauchbarer Körper, da er den Formylderivaten des Anilins eigenthümliche, therapeutisch nicht verwerthbare Wirkungen äussert, worüber im Kapitel: Antipyretica das Nähere nachzulesen ist.

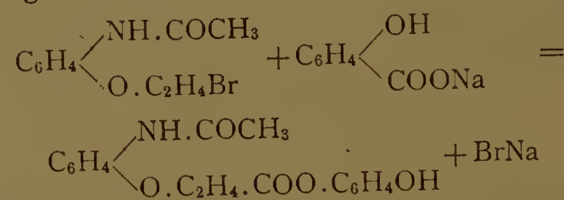


erhält man, wenn man den Salicylsäurenitrophenylester, den man durch Einwirkung wasserentziehender Mittel auf ein Gemisch von Salicylsäure und p-Nitrophenol erhält, in alkoholischer Lösung mit Zinn und Salzsäure reducirt. Die so erhaltene Amidoverbindung wird durch Behandeln mit Essigsäureanhydrid in das Acetylderivat übergeführt. Zu

derselben Substanz kann man gelangen, wenn man Acetyl-p-amidophenol bei Gegenwart von Kondensationsmitteln, wie Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid auf Salicylsäure einwirken lässt, am besten bei Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels, wie etwa des Benzols. An Stelle der Salicylsäure wurde vorgeschlagen, die Kresotinsäuren zu verwenden und man erhält die Kresotinsäureacetylamidophenylester nach einem der oben beschriebenen Verfahren, ohne dass jedoch diese Substanzen medicinische Verwendung gefunden hätten. Der Grund ist darin zu suchen, dass die Kresotinsäure vor der Salicylsäure im Bezug auf antirheumatische Wirkung, wie schon ausgeführt wurde, keine Vorzüge besitzt, eher aber Nachtheile, so dass weder die Kresotinsäuren selbst, noch deren Derivate als Ersatzmittel der Salicylsäure je werden Verwendung finden können.

In gleicher Weise wie das Acetylamidophenol kann man auch das Lactylamidophenol zur Darstellung von Salophenen verwenden.

Behufs Gewinnung erhitzt man entweder Salicylsäureparamidophenylester mit Milchsäureanhydrid auf ca. 150°, oder Amidosalolchlorhydrat mit Lactamid. Wie das Paramidophenol, so kann auch das Oxyphenacetin zur Darstellung solcher esterartiger Salicylsäurederivate mit einer zweiten antipyretisch wirksamen Komponente verwertet werden. Das Oxyphenacetylsalicylat erhält man, wenn man salicylsaures Natron mit Chlorphenacetin mengt und das Gemisch auf 180° erhitzt. Die Reaktion erfolgt nach folgender Gleichung:



$$C_6H_4\begin{cases}NH.COCH_3\\O.C_2H_4Br\end{cases} + C_6H_4\begin{cases}OH\\COONa\end{cases} = C_6H_4\begin{cases}NH.COCH_3\\O.C_2H_4.COO.C_6H_4OH\end{cases} + BrNa$$

Doch hat dieses Präparat keine praktische Verwendung gefunden.

Wenn man Methyl- oder Aethylsalicylsäure nitrirt, so erhält man eine Nitroalkylsalicylsäure ($1:2:5 = COOH:OR:NO_2$). Wenn man diese Substanz in üblicher Weise reducirt, so gelangt man zur Amidomethylsalicylsäure, welche mit Essigsäureanhydrid behandelt, die Acetylamidoalkylsalicylsäure liefert. Diese Substanz führen wir als typisches Beispiel an, wie kritiklos Substanzen dieser Art dargestellt und in die Therapie eingeführt werden. Diese Substanz kann man ja als die Karbonsäure eines dem Phenacetins isomeren Körpers ansehen. Nun ist aber die Karbonsäure des Phenacetins wegen des Vorhandenseins der Karboxylgruppe eine unwirksame Substanz. Anderseits ist schon die Alkyl-

salicylsäure wegen der Verdeckung des Hydroxyls durch die Alkylgruppe eine nunmehr wenig wirkende Substanz. Solche Substanzen erweisen sich dann natürlich als werthlos.

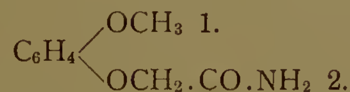
Wie von der Salicylsäure, so wurde auch von der antiseptisch wirkenden Phenylessigsäure $C_6H_5 . CH_2 . COOH$ ein benzoylirtes Amidoderivat dargestellt, indem man die aus Mandelsäure $C_6H_5 . CH<^{OH}_{COOH}$ erhältliche Amidophenylessigsäure $NH_2 . C_6H_4 . CH_2 . COOH$ in bekannter Weise benzoylirt. Diese Benzoylamidophenylessigsäure



$$C_6H_5 . CO . NH . C_6H_4 . CH_2 . COOH$$

lässt sich nach der Nencki'schen Synthese in den Benzoylamidophenylessigsäurephenylester $C_6H_5 . CO . NH . C_6H_4 . CH_2 . COO . C_6H_5$ überführen.

Ein Versuch, über dessen therapeutische Verwerthbarkeit sich noch kein Urtheil fällen lässt, wurde gemacht, indem man die Acetamidverbindungen aromatischer Karbonsäuren darstellte. So hat man Phenoxylacetamid $C_6H_5O . CH_2 . CONH_2$ durch Erhitzen von Phenol mit Chloracetamid und alkoholischem Kali erhalten. Vom Guajakol ausgehend bekommt man in gleicher Weise das Guajakoxylacetamid



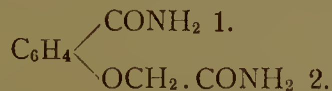
$$C_6H_4<^{OCH_3\ 1.}_{OCH_2 . CO . NH_2\ 2.}$$

Ferner kann man erhalten das α- oder β-Naphtoxylacetamid



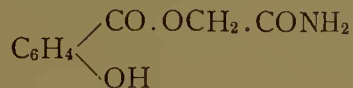
$$C_{10}H_7OCH_2CONH_2.$$

Weiter kann man in gleicher Weise erhalten Acetamidäthersalicylamid



$$C_6H_4<^{CONH_2\ 1.}_{OCH_2 . CONH_2\ 2.}$$

und Tribromphenoxylacetamid $Br_3C_6H_2 . OCH_2CONH_2$. In derselben Weise reagiren auch die Salze aromatischer Karbonsäuren mit Chloracetamid und man kann vom Kaliumsalicylat ausgehend zum Salicylsäureacetamid-Ester gelangen



$$C_6H_4<^{CO . OCH_2 . CONH_2}_{OH}$$

Ein Derivat der Salicylsäure und des Resorcins ist das in Wasser und Säuren unlösliche Resaldol. Es ist dies die Diacetylverbindung eines Reaktionsproduktes zwischen Chlormethylsalicylaldehyd und Resorcin, welche durch Einwirkung von zwei Mol. des letzteren auf ein Mol. des ersteren entsteht. Man erhält ein Produkt mit der empirischen Formel $C_{20}H_{16}O_5$ und diacetylirt dieses. Es wird im Darme

unter Abspaltung von Acetylgruppen gelöst. Es wirkt alkalisch-antiseptisch und adstringirend..

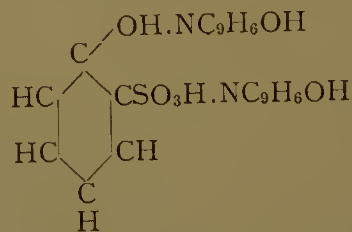
Das ideale Ziel, ein Antisepticum zu finden, welches für den inneren Gebrauch in der Weise verwerthbar ist, dass es Bakterien innerhalb des Organismus tödtet, ohne diesen selbst zu schädigen, ist wohl nicht erreichbar, weil allen antiseptisch wirkenden Substanzen eine ganz besitmmte Giftigkeit zukommt, welche Eigenschaft von der antiseptischen Kraft untrennbar.

Antiseptica der Chinolinreihe.

Nach den Untersuchungen von Donath wirkt das Chinolin stark antiseptisch, ist aber gegen Hefezellen auffälligerweise ganz unwirksam. Der Eintritt von Methylgruppen, wie von Alkyl-Radikalen überhaupt, in das Molekül des Chinolins erhöht die antiseptische Kraft dieser Substanz.

VomChinolin beziehungsweise vom Oxychinolin aus kann man zu einem für äusserliche Anwendung angeblich gut verwendbaren Desinfektionsmittel, Chinosol genannt, auf folgende Weise gelangen: Man löst o-Oxychinolin in siedendem Alkohol und trägt auf 2 Moleküle der Base 1 Molekül Kaliumpyrosulfat ein und kocht das ganze 12 Stunden lang. Hierauf erstarrt beim Abkühlen die Flüssigkeit zu einem Krystallbrei. Ob dieser Körper chinophenylschwefelsaures Kali oder ein schwefelsaures Doppelsalz ist, lässt sich nach Angaben der Firma Fritsche & Co. nicht feststellen.

Unter dem Namen Oxychinaseptol oder Diaphterin wurde eine Substanz in den Handel gebracht, die eine Verbindung der o-Phenolsulfosäure mit 2 Molekülen Oxychinolin ist, von denen das eine an die Hydroxylgruppe, das andere an die Sulfogruppe der Phenolsulfosäure gebunden ist. Es ist also Oxychinolin-ortho-phenolsulfosaures Oxychinolin.



Dieser Körper hat angeblich starke antiseptische Wirkungen, ist dabei relativ ungiftig, in Wasser klar löslich, ätzt die Wunden nicht, macht

auch keine Eczeme, ist aber zur Desinfektion von Instrumenten nicht verwendbar, weil er dieselben schwarz färbt. Die Darstellung geschieht in der Weise, dass man 2 Moleküle o-Oxychinolin, 1 Molekül Phenol und 1 Molekül Schwefelsäure auf einander einwirken lässt unter Zusatz von mindestens 3 Molekülen Wasser und Erwärmen der Mischung.

Jodoform und seine Ersatzmittel.

Die therapeutischen Untersuchungen von Mosetig haben gezeigt, dass das Jodoform CHJ_3, auf welches schon Moleschott hingewiesen, in der Chirurgie als trockenes Antisepticum die vorzüglichsten Dienste leistet und insbesonders seine heilungsbefördernden, granulationserregenden Wirkungen haben diesem so ungemein kräftig antiseptisch wirkenden Stoff jene weittragende Bedeutung für die Medicin verliehen. Die Wirkungen des Jodoforms lassen sich wohl zwanglos durch den hohen Jodgehalt dieser Verbindung erklären, aber es ist zu beachten, dass die antiseptische Kraft des Jodoforms nicht dieser Substanz selbst zukommt, sondern, dass sie sich erst entfaltet, wenn Jodoform mit Geweben oder Gewebssäften in Berührung kommt, dass es also erst zu einer Abspaltung von jodhaltigen Substanzen oder vom freien Jod kommen muss. Aber diesem so vorzüglichen Mittel, welches ja das erste Trockenantisepticum war und das erste Wundstreupulver, das wir überhaupt besessen und dessen Bedeutung trotz der Ersatzmittel, deren eine Legion vorhanden, nicht zurückgegangen ist, haften eine Reihe von Nachtheilen an, die man nicht bei jeder Art der Therapie mit in den Kauf nehmen will. So vor Allem der eigenthümliche, äusserst charakteristische und die Jodoformanwendung verrathende Geruch, welcher bei der grossen Flüchtigkeit der Verbindung, selbst bei Anwendung kleinster Mengen nicht zu verkennen ist. Ferner neigen eine Reihe von Individuen ungemein leicht dazu, bei Anwendung des Jodoforms, welches durchaus nicht zu den reizlosen Präparaten zu zählen ist, zu Eczemen, die zu den unangenehmsten Nebenerscheinungen führen können. Ein weiterer Nachtheil ist die häufig eintretende Jodoformvergiftung, die man wohl jetzt durch die Kenntniss dieser Erscheinung schon durch die Art der Anwendung zu vermeiden gelernt hat.

Die Darstellung des Jodoforms hat im Laufe der Zeit manche Veränderung und Verbilligung erfahren. Bekanntlich erhält man Jodoform, wenn man Alkohol oder Aceton mit kaustischem, oder kohlen-

saurem Alkali erwärmt und metallisches Jod einträgt. Man kann es auch darstellen, indem man Natriumhypochlorit, Aceton, Natron, Jodnatrium und Wasser reagiren lässt. Da bekanntlich nach Lieben aus allen Körpern, welche die Gruppen $CH_3.CO.C\ldots$, $CH_3.CH(OH).C\ldots$, enthalten, Jodoform entstehen kann, kann man aus verschiedenen Substanzen zu diesem Körper gelangen. Jedoch kann in der Praxis nur die Darstellung aus Alkohol oder Aceton eine technische Bedeutung erlangen. Die Nachtheile dieser Darstellung bestehen nur darin, dass ein Theil des Jods Jodkalium bildet, aus dem es immer wieder regenerirt werden muss. Es wurde auch vorgeschlagen, statt nach den bekannten üblichen Methoden vorzugehen, Jodoform sowie auch Bromoform und Chloroform auf elektrolytischem Wege aus den entsprechenden Halogenverbindungen der Alkalien bei Gegenwart von Alkohol oder einer gleichwerthigen Substanz in der Wärme zu gewinnen. Eine wässerige Lösung von Jodkalium wird mit Alkohol versetzt und in der Wärme unter fortwährendem Einleiten von Kohlensäure elektrolysirt, wobei sich das Jodoform abscheidet. Bei der Gewinnung von Bromoform und Chloroform unterbleibt das Einleiten von Kohlensäure.

Otto hat ein Verfahren vorgeschlagen, eine Lösung von Jodalkali in 30%igem Alkohol auf 50° zu erwärmen und Ozon hindurchzuleiten, wobei sich Jodoform abscheidet. Man setzt mit Vortheil etwas Natriumkarbonat zu und leitet solange Ozon ein, bis das ganze Jodkalium verbraucht ist.

Die Versuche, das Jodoform geruchlos zu machen, erstreckten sich in der ersten Zeit nur darauf, den Geruch deckende Substanzen dem Jodoform beizugeben, Versuche, die nicht so sehr in das Gebiet der synthetischen Chemie, als vielmehr in das der pharmaceutischen Zubereitung gehören. Durch Zusatz von Theer z. B. wurde das sogenannte Jodoformium bituminatum hergestellt, in welchem der Geruch wohl abnimmt, aber man erhält die reizenden Eigenschaften des Theers als unerwünschte Beigabe zum Jodoform. Die Mehrzahl der französischen Jodoformpräparate, welche wegen ihres schwachen Geruches sehr beliebt sind, enthält Cumarin oder ähnliche Riechstoffe, die zur Verdeckung des Geruches beitragen.

Auf synthetischem Wege versuchte man durch Paarung des Jodoforms mit einem zweiten geruchlosen Körper die Flüchtigkeit der Verbindung herabzusetzen und auf diese Weise zu geruchlosen Substanzen zu gelangen. Diese Versuche bewegten sich in jeder Beziehung mit sehr mangelhaftem Erfolge in zwei Richtungen, erstens in der Darstellung von Verbindungen des Jodoforms mit einem andern Antisepticum und in Verbindung des Jodoforms mit einem indifferenten

Körper, wie Eiweiss. So gelingt es, Jodoform mit dem antiseptisch wirkenden Hexamethylentetramin $(CH_2)_6(N)_4$ in der Weise zu kuppeln, dass man ein Präparat, welches 75 % Jodoform enthält und keinen so hervorstechenden Jodoformgeruch besitzt, erhält, das man Jodoformin benannt hat. Zu diesem Zwecke wird Hexamethylentetramin und Jodoform in Alkohol gelöst, aus dem bei passender Koncentration das Jodoformhexamethylentetramin als weisse Verbindung herausfällt. Diese Verbindung hat den Nachtheil, dass sie bei blosser Berührung mit Wasser sich in ihre beiden Komponenten zerlegt, wobei naturgemäss der Jodoformgeruch wieder zum Vorschein kommt. Ebenso wie vom Hexamethylentetramin kann man aus den Halogenalkylen- und Alkylenderivaten des Hexamethylentetramins zu geruchlosen Jodoformverbindungen gelangen, wenn man diese Verbindungen mit Jodoform in alkoholischer Lösung zusammenbringt, wobei dann das Additionsprodukt herauskrystallisirt. Eine so dargestellte Verbindung, das Aethyljodidhexamethylentetraminjodoform $C_6H_{12}N_4 . C_2H_5J . CHJ_3$ wurde unter dem Namen Jodoformal für kurze Zeit in die Therapie eingeführt, doch konnten sich beide Präparate dieser Art, das Jodoformin und Jodoformal, aus dem Grunde im Gebrauche nicht behaupten, weil durch ihre Darstellung die Absicht, ein thatsächlich geruchloses Jodoform zu erhalten, keineswegs erreicht war, was an der leichten Zersetzlichkeit der Verbindung liegt. Beim Jodoformal ist auch die Aethyljodidkomponente an der Jodwirkung betheiligt.

Ein Verfahren, welches beim Tannin mit Erfolg verwendet wurde, um ein unlösliches Gerbsäurepräparat zu erhalten, wurde in analoger Weise auch zur Darstellung von fast geruchlosen Verbindungen des Jodoforms mit Eiweisskörpern verwendet. Wenn man Eiweisslösungen bei Gegenwart eines Eiweissfällungsmittels, wie Alkohol, mit einer Jodoformlösung, etwa einer alkoholisch-ätherischen, zusammenbringt, so erhält man einen Niederschlag, der aus Eiweiss und Jodoform besteht. Während ein solcher Niederschlag, wenn man ihn trocknet, an Jodoformlösungsmittel das Jodoform wieder abgiebt, gelingt dies nicht mehr, wenn die so gewonnene Verbindung bei 120° getrocknet wird. Statt des Eiweisses kann man Pepton, Kasein etc. anwenden, es ist aber zu bemerken, dass es sich hier keineswegs, wie etwa beim Tannin, um eine chemische Verbindung zwischen dem Eiweiss und Jodoform handelt, sondern es kommt hier einfach eine Umschliessung des Jodoforms durch koagulirtes Eiweiss zu Stande.

Das Problem, geruchloses Jodoform darzustellen, welches ja an sich aus dem Grunde nicht lösbar ist, weil der Körper als solcher und nicht eine

Verunreinigung den Geruch bedingt und es sich ja nur bei den sogenannten Jodoformpräparaten um Verbindung mit anderen Substanzen handeln könnte, ist aus dem Grunde für den synthetischen Chemiker von geringerem Interesse, weil wir eine grosse Reihe vortrefflicher Jodoformersatzmittel sowohl jodhaltiger, als auch jodfreier besitzen, die geruchlos sind und denen auch andere Nebenwirkungen des Jodoforms fehlen und wir ja nur durch ganz bestimmte Umstände in manchen Fällen verhindert sind, das sonst so vorzügliche Jodoform in Anwendung zu ziehen, durch Umstände, die keineswegs im Wesen des Präparates selbst liegen, sondern vielmehr durch gesellschaftliche Rücksichten bedingt sind. Ein anderer Umstand ist, dass das Jodoform als solches noch kein Antisepticum ist, ja dass man dasselbe auch nicht sterilisiren kann, weil es sich zu leicht zersetzt und verflüchtigt. Man wollte dieses durch Zusatz von einem Antisepticum zum Jodoform korrigiren und schlug vor, Paraformaldehyd $(HCOH)_3$ dem Jodoform beizumengen, welches nunmehr sterile und antiseptische Jodoform unter dem Namen Ekajodoform eine unwesentliche Verbreitung fand, da ja das Jodoform bei Berührung mit Geweben seine antiseptische Wirkung äussert und aus diesem Grunde jeder Zusatz eines anderen Trockenantisepticums für überflüssig zu erachten ist.

Die weitverbreitete Anwendung des Jodoforms war ein grosser Anreiz für die Synthetiker, Präparate zu schaffen, die sich ebenfalls als Wundstreupulver verwenden lassen, die ebenfalls die vorzüglichen granulationsbefördernden Wirkungen besitzen, sich aber durch eine grössere Reizlosigkeit, sowie vorzüglich durch die Geruchlosigkeit vor diesem auszeichnen sollten. Um so mehr war ein Bedürfniss in der medicinischen Praxis nach solchen Ersatzmitteln vorhanden, als der hohe Preis des Jodoforms bei seiner ausgebreiteten Anwendung jedenfalls hinderlich war und man auch bei Verwendung von grösseren Mengen dieser Substanz mit der toxischen Wirkung dieses so jodreichen Körpers rechnen musste. Das Problem war daher, eine antiseptische, geruchlose, im Wasser unlösliche Substanz zu finden, die bei grosser Reizlosigkeit und möglichst geringer Giftigkeit auf Wunden granulationserregend, Heilung befördernd und reinigend wirkt. Diesem Problem trat man nun auf die mannigfaltigste Weise näher. Es ergab sich eine so grosse Anzahl von Möglichkeiten, nicht nur einzelne Körper, sondern ganze chemische Reihen für solche Zwecke dienstbar zu machen, dass die praktischen Aerzte, die schliesslich die vielen Präparate anwenden sollten, gänzlich die nothwendige Orientirung unter denselben verloren und aus diesem Grunde je mehr solche Substanzen eingeführt wurden, sich desto

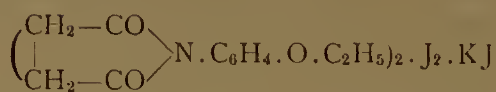
mehr veranlasst sahen, auf das Jodoform selbst, das Standardpräparat dieser Reihe, zurückzugreifen. Für die Zwecke der Darstellung theilen wir die Körper, die hier besprochen werden sollen, in halogenhaltige Verbindungen und in Substanzen, die ihre Wirkung und ihre Eigenschaften wesentlich ihrem Gehalt an Wismuth verdanken. Diese Wismuthverbindungen sind in dem betreffenden Kapitel nachzulesen.

Die Einführung von Halogen, insbesonders aber von Jod in aliphatische und aromatische Verbindungen, verleiht diesen reichlich antiseptische Eigenschaften. Für die Zwecke, die hier ins Auge zu fassen sind, musste insbesonders auf Substanzen gefahndet werden, die wasserunlösliche Verbindungen mit Jod eingingen, aus denen der Organismus langsam Jod regeneriren konnte. Dass es für diese Zwecke nicht etwa genügt, dass die Substanzen Jod enthalten, sieht man leicht beim Jodamylum, in dem das Jod nur mechanisch gebunden ist und deshalb zu stark reizend wirkt. Das Jod muss eben in einer Form vorhanden sein, wo es chemisch gebunden, aber doch wieder regenerirbar ist. Ist die Regeneration im Organismus nicht möglich, so sind die Präparate dieser Art als Jodoformersatzmittel aus blosser Rücksicht auf ihren Jodgehalt nicht zu empfehlen, es mögen denn ihnen andere heilungsbefördernde Eigenschaften innewohnen, die mit dem Jodgehalt in keiner Beziehung stehen. Substanzen der aliphatischen Reihe haben wohl aus dem Grunde keine Verwendung in dieser Richtung gefunden, wenn man vom Jodoform absieht, weil sie zu leicht zersetzbar sind. Eine solche Verbindung, wie das Dijodoform C_2J_4, welche geruchlos und unlöslich ist, konnte aus diesem Grunde keine Verbreitung neben dem Jodoform erlangen. Dazu kommt noch ein Umstand, dass es bei der Anwendung von Jodoformersatzmitteln sehr darauf ankommt, möglichst voluminöse Substanzen zu haben, um im Gebrauch der theuren Körper sparsam sein zu können, was ebenfalls dem Dijodoform im Wege stand, welches sehr schwer ist.

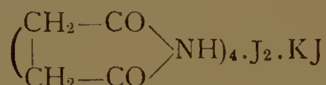
Ueber die Wirkung der Jodderivate des Acetons liegen keine Berichte vor. Man erhält sie, wenn man Jod mit Acetondikarbonsäure bei Gegenwart einer Jodwasserstoff bindenden Substanz in Reaktion bringt. Es entstehen so Perjodaceton und durch Kochen mit Wasser aus diesem unter Jodabspaltung Penta- und Tetrajodaceton.

Durch Jodiren des Succinimids bekommt man leicht zersetzbare Derivate dieses Halogens, welche als Jodoformersatzmittel versucht wurden, da sie geruchlos sind.

Das Jodderivat des p-Aethoxylphenylsuccinimids



gewinnt man durch Vermischen einer Lösung von p-Aethoxyphenylsuccinimid in Eisessig mit einer koncentrirten wässerigen Lösung von Jod in Jodkalium. Es krystallisirt dann der obige Körper heraus. In gleicher Weise erhält man das Jodderivat des p-Methoxyphenylsuccinimids. Das Jodderivat des Succinimids



entsteht unter den gleichen Bedingungen aus Succinimid.

Eine grosse Anzahl von Versuchen ging dahin, Jodsubstitutionsprodukte von an sich antiseptischen Stoffen, wie es die Phenole, deren Aether, deren Karbonsäuren und die Ester derselben sind, darzustellen. Hierbei konnte Jod entweder im Kern substituirt werden, oder in die Seitenkette treten. Doch haben die Präparate dieser Reihe trotz der vielen an sie geknüpften Hoffnungen, keineswegs die Erwartung erfüllt, wenigstens nicht als Wundantiseptika, während sie wegen ihres Jodgehaltes andere, den Jodverbindungen überhaupt eigenen Wirkungen in guter, therapeutisch verwerthbarer Weise auszulösen in der Lage waren. So wurde die ganze Gruppe der Phenole nach einer von Messinger und Vortmann angegebenen Methode in Jodverbindungen verwandelt, von denen aber nur eines, das Thymolderivat, ein grösseres Interesse gefunden hat. Diese beiden Untersucher haben gefunden, dass man bei der Einwirkung von Jod in Jodalkali auf Phenole Produkte erhält, die sowohl im Kern Jod enthalten, als auch den Wasserstoff der Hydroxylgruppe durch Jod ersetzt haben, dass man aber das am Sauerstoff sitzende Jodatom durch Behandlung mit schwefeligsauren Salzen oder durch kaustische Alkalien aus der Verbindung wieder verdrängen kann. So erhält man das Monojodthymol z. B. indem man auf die alkalische Lösung von Thymol Jod in Jodkalium zufliessen lässt, worauf Jodthymoljodid ausfällt, welches mit unterschwefeligsaurem Natron behandelt, das geruch- und geschmacklose kernsubstituirte Monojodthymol ergiebt. Ebenso gelingt es bei Monojodderivaten des Thymols, in denen Jod in der Sauerstoffbindung enthalten ist, Jodthymol zu erhalten, d. h. das Jod in den Kern wandern zu lassen, wenn man das Thymoljodid mit kaustischen Alkalien und unterschwefeligsauren Salzen behandelt. In gleicher Weise erhält man aus dem β-Naphtoljodid das

Jod-β-Naphtol. Ebenso erhält man, wie aus Thymol, auch aus Phenol, Resorcin und Salicylsäure, Dijodphenoljodid, Dijodrosorcinmonojodid und Jodsalicylsäurejodid. Auch die nächst höheren Homologen der Salicylsäure die o-Oxy-o-m- und p-Toluylsäuren lassen sich in gleicher Weise in die entsprechenden Jod-o-Oxytoluylsäure-Jodide überführen. Auch das isomere des Thymols, das Carvacrol giebt in alkalischer Lösung mit Jod und Jodalkalien behandelt, Carvacroljodid.

Ebenso wie die erwähnten Phenole und deren Karbonsäuren geben auch die Isobutyl-Phenol- und Kresol-Verbindungen solche Jodide. So wird p-Isobutylphenoljodid, ferner p-Isobutyl-m-Kresoljodid und p-Isobutyl-o-Kresoljodid in gleicher Weise dargestellt. Diese Methode wurde auch ausgedehnt auf die Darstellung der Jodide der folgenden substituirten Kresole: Methyl-, Aethyl-, n-Propyl- und Isoamyl-o-Kresol, sowie n-Propyl- und Isoamyl-m-Kresol. Die als Ausgangsmaterial nothwendigen alkylsubstituirten Kresole erhält man am besten durch Erhitzen von Orthokresol mit dem betreffenden Alkohol und Chlorzink unter Rühren auf 180°.

Die Jodoxylderivate der Phenole lassen sich statt in der beschriebenen Weise durch Behandlung der alkalischen Lösung der Phenole mit Jodjodkaliumlösung auch nach der Methode darstellen, dass man ein Gemisch der Lösung von Phenolalkalien und Jodalkalien der Elektrolyse unterwirft. Die jodoxylirten Verbindungen scheiden sich hierbei an der positiven Elektrode ab.

Verändert man die anfangs beschriebene Methode zur Darstellung der Jodverbindungen von Phenolen dahin, dass man nicht mit überschüssigem Alkali, sondern mit einer ganz genau berechneten Menge Aetzkali arbeitet, so gelangt man zu Substanzen anderer Art. So spalten insbesonders die Phenolkarbonsäuren Kohlensäure ab unter Bildung von Jodphenolen. Von Kresotinsäure ausgehend, kann man auf diese Weise zu Jodkresolen gelangen, von denen insbesonders das Trijodkresol von Interesse ist. Zur Darstellung dieser Substanz geht man von der Metakresotinsäure (O-Oxy-p-toloylsäure) aus, die man in sehr viel Wasser löst unter Zusatz von wenig Natriumkarbonat. Wenn man zu dieser Lösung Jodjodkalium zufliessen lässt, so scheidet sich nach einigem Stehen Trijodkresol $C_6HJ_3.CH_3.(OH)$ ab, so dass sich also die Karboxylgruppe abgespalten hat und drei Wasserstoffatome des Kernes durch Jod ersetzt wurden, während die Hydroxylgruppe unverändert bleibt. Das Produkt, welches durch diese veränderte Darstellung gewonnen ist, unterscheidet sich wesentlich in seinen

chemischen Eigenschaften dadurch von den vorher besprochenen Substanzen, dass hier Jod nur im Kerne substituirt ist und das Hydroxyl frei bleibt, während in den Jodoxylverbindungen gerade der Wasserstoff des Hydroxyls durch Jod vertreten ist. Die Jodoxylverbindungen, welche das Jod in der Seitenkette haben, geben dieses auch viel leichter ab und sind dadurch befähigt, antiseptische und, wie wir gleich hören werden, antisyphilitische Wirkungen auszulösen, während das jodsubstituirte Kresol seine Wirkung nur bei bestimmten parasitären Hautkrankheiten äussert, wo ihm wohl die Kresolwirkung als solche zukommt, die hier durch den Eintritt von Jod nur insofern begünstigt wird, als man eine krystallisirte wasserunlösliche Substanz erhält.

Es ist sicherlich keine Neuerung im Verfahren, wenn man zur Darstellung der Jodoxylverbindungen statt der Jod-Jodkaliumlösung Chlorjod oder Chlorjodsalzsäure verwendet.

Auch das Jodderivat des Eugenols wurde schliesslich nach dem oben beschriebenen Verfahren dargestellt.

Während man nach Messinger und Vortmann durch Einwirkung von Jod und Alkali auf die Kresole Jodkresoljodide erhält, die sowohl im Kern, als auch in der Hydroxylgruppe substituirt sind, gelingt es, unter Veränderung der Bedingungen vom Metakresol zum Trijodmetakresol zu gelangen, welches nur kernsubstituirt ist, aber in der Hydroxylgruppe unverändert bleibt; es wird hierbei zu einer sehr verdünnten Lösung von Metakresol in Lauge Jod-Jodkaliumlösung zufliessen lassen und der erhaltene Niederschlag aus Alkohol umkrystallisirt. Es besteht hier jedenfalls ein Widerspruch zu den früheren Angaben von Messinger und Vortmann über die Bildung von Jodkresoljodiden, sowie zu der Thatsache, dass man zur ersten Darstellung des Trijodmetakresols nicht von Metakresol selbst, sondern von der entsprechenden Kresotinsäure ausgegangen ist. Dasselbe Verfahren, nämlich in stark verdünnter Lösung zu arbeiten, aber in bestimmten Verhältnissen von Phenolen, Lauge und Jod lässt sich auch zur Darstellung des Monojodthymols verwerthen, wobei man in der Weise vorgeht, dass man äquivalente Mengen von Thymol und Lauge mit zwei Aequivalenten Jod in Reaktion treten lässt, während man zur Darstellung des Trijodmetakresols 3 Moleküle Aetznatron, 1 Molekül Kresol mit 6 Aequivalenten Jod in Wechselwirkung bringt.

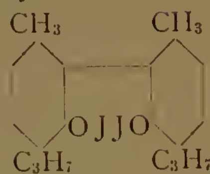
Wenn man im Salol Wasserstoffatome des Phenylrestes durch Jod ersetzt, so erhält man Jodpräparate, die eine specifische Jodwirk-

ung kaum mehr auslösen. Dasselbe dürfte auch der Fall sein, wenn man Wasserstoffe des Kernes im Salicylsäurerest des Salols durch Jod ersetzt. Um solche Körper zu erhalten, jodirt man Salol bei Gegenwart von Quecksilberoxyd und trennt dann durch Umkrystallisiren aus Alkohol und aus Eisessig das so dargestellte Dijodsalol vom Jodquecksilber. In anderer Weise wie vom Salol kann man zu Dijodsalicylsäureestern, welche fette Alkylreste enthalten, gelangen, indem man Salicylsäuremethylester z. B. in Lauge löst und Jod-Jodkaliumlösung zufliessen lässt. Bei Ansäuern dieser Lösung scheidet sich der Ester, in diesem Falle der Dijodsalicylsäuremethylester, ab. Zu demselben Körper kann man gelangen, wenn man die alkalische Lösung des Esters mit einer alkoholischen Lösung von Jod und mit Quecksilberoxyd versetzt. Ferner erhält man ihn, wenn man Dijodsalicylsäure in bekannter Weise verestert.

Aus den nach diesen Methoden dargestellten, zahlreichen Derivaten sind einige wenige, und diese mit geringem Erfolge als Jodoformersatzmittel zur Geltung gekommen. Hingegen haben sie sich zum Theile wenigstens als vorzügliche Mittel und zwar als Jodüberträger bei der Behandlung von syphilitischen Processen, insbesonders von Spätformen dieser Erkrankung Geltung verschafft, Wirkungen die ausschliesslich auf der leichten Abspaltbarkeit der Jodkomponente beruhen. Aus dem Folgenden wird ersichtlich sein, dass sich der Satz aufstellen lässt, dass nur diejenigen Jodsubstitutionsprodukte der Phenole, der Phenolkarbonsäuren und ihrer Ester, sowie analoger Körper eine therapeutische Bedeutung, sei es als Jodoformersatzmittel, sei es als Antisyphilitica verdienen, in denen das Jod in der Seitenkette leicht abspaltbar enthalten ist, wie etwa in den Jodoxylverbindungen, während die kernsubstituirten Jodverbindungen trotz ihres oft weit grösseren Reichthums an Jod entweder in dieser Richtung ganz unwirksam sind oder hinter den Jodoxylverbindungen weit zurückbleiben und ihre Wirksamkeit nur dadurch zu erklären ist, dass die Wirkung auf der Verbindung selbst, beziehungsweise auf der Grundsubstanz und nicht etwa auf der Jodkomponente und deren Abspaltbarkeit beruht. Hierbei wollen wir den Satz in Erinnerung bringen, dass die kernsubstituirten Halogenderivate der Phenole fast unabhängig von der Art des eintretenden Halogens durch den Eintritt des Halogens in die Verbindung in ihrer antiseptischen Fähigkeit gesteigert werden.

Aus den Verbindungen dieser Gruppen, die zugleich die entwickelten Sätze beweisen, mögen die Folgenden Erwähnung finden:

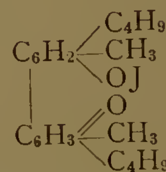
Das Aristol, Dithymoldijodid



enthält also Jod, statt des Wasserstoffes des Hydroxyls, äussert als leicht Jod abspaltende Jodoxylverbindung sowohl als Antisepticum, Jodoformersatzmittel, als auch als Antisyphiliticum günstige Wirkungen und seine Verwendung dürfte wohl an der leichten Zersetzbarkeit, sowie an dem theueren Preise ein Hinderniss gefunden haben, während es sich sonst als unschädliches und ungiftiges Mittel viele Freunde erwarb. Dass dieses Mittel Jod abspaltet, ist ja schon aus seiner Konstitution leicht ersichtlich.

Ebenso haben Phenoljodid und Salicyljodid gute Resultate in der therapeutischen Anwendung gegeben, aber sie konnten sich in der Praxis nicht halten, weil sie, wie das Chrysarobin etwa, Haut, Wäsche und Verbandmaterial dunkelviolett färben und aus diesem Grunde nicht gut brauchbar sind. Auch das von Frankreich aus empfohlene Traumatol, welches man durch Jodiren von Kresol erhält, wobei aber nur ein Wasserstoff durch Jod ersetzt wird, hat als Jodoformersatzmittel aus dem gleichen Grunde gute Erfolge zu verzeichnen, obgleich es in Folge Ueberfluss an solchen Substanzen in Deutschland nicht einzudringen vermochte.

Auch das Europhen, Isobutylorthokresoljodid



kann aus gleichen Gründen als reizloses und geruchloses Jodoformersatzmittel gelten; wenn aber Kernwasserstoffe, wie im Trijodkresol, dem sogenannten Losophan, durch Jod substituirt sind, erhält man wohl antiseptische Präparate, die aber ihre antiseptischen Fähigkeiten nicht etwa, wie das Jodoform, durch Abspaltung von Jod auslösen und die daher auch keineswegs als Antisyphilitica zu verwerthen sind, sondern in denen nur durch den Ersatz von Kernwasserstoffen durch Halogen die dem zu Grunde liegenden Phenol eigenthümliche antiseptische Kraft gesteigert ist, die aus diesem Grunde durch den Eintritt von Halogen für die Haut auch stark reizend werden. Man kann daher das Trijodkresol nicht etwa als Jodoformersatzmittel verwenden, sondern

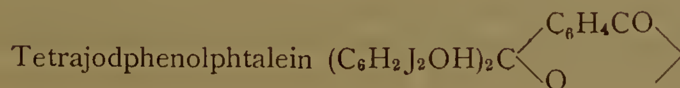
nur als ein Antisepticum, wie etwa die Karbolsäure und zwar als ein Antimykoticum, muss aber seine Verwendung wegen seiner stark reizenden Wirkung auf allen Anwendungsgebieten des Jodoforms strenge vermeiden. Aus den gleichen Gründen konnten sich weder die Dijodsalicylsäure, in der beide Jodatome Kernwasserstoffe vertraten, noch das Jodsalol, in dem Wasserstoffe des Phenylrestes durch Jod vertreten werden, ebensowenig wie Jodsalol, in dem Wasserstoffe des Kernes des Salicylsäurerestes durch Jod vertreten waren, noch schliesslich die aliphatischen Ester der Dijodsalicylsäure als Jodoformersatzmittel behaupten. So verschwand nach kurzer Zeit der unter dem Namen Sanoform in die Therapie eingeführte Dijodsalicylsäuremethyläther, welcher ein geruchloser und ungiftiger Körper ist, aber im Organismus kein Jod abspaltet, wieder vom Schauplatze.

Die Behandlung von Tuberkulose mit Zimmtsäure und die Darstellung des Zimmtsäure-m-Kresolesters als Wundstreupulver auf tuberkulöse Wunden veranlasste, da seine antiseptische Kraft gering ist, die Jodirung des Esters im Zimmtsäurerest. Der jodirte Zimmtsäureester (dargestellt wurden p-o- und m-Jodzimmtsäure-m-Kresolester) wird durch Kondensation der jodirten Säure und m-Kresol in benzolischer Lösung mit Phosphoroxychlorid erhalten. Man kann auch die Jodirung, um die antiseptische Wirkung des Esters zu verstärken, im Kresolreste vornehmen. Cinnamyl-trijod-m-Kresol und Cinnamyl-p-chlor-m-Kresol wurden zu diesem Behufe durch Kondensation von Zimmtsäure mit den betreffenden halogensubstituirten Kresolen gewonnen.

Trotz der grössten Anstrengungen konnte aus dem gleichen Grunde wie die vorhergehenden auch das Tetrajodphenolphtalein nicht durchdringen, da hier das Jod in Kernwasserstoffen enthalten ist. Wir wiederholen, dass diese Substanzen trotz dieser Jodstellung sehr gute Antiseptica sein können, aber dort, wo es auf die Jodwirkung ankommt, keineswegs dieselbe zu äussern in der Lage sind, da sie das Jod in so fester Bindung enthalten, dass durch die Einwirkung von Gewebesäften dieses aus der Bindung nicht entwickelt werden kann.

Tetrajodphenolphtalein wird nach Classen



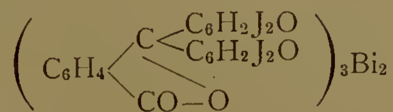


nach mehreren Verfahren dargestellt: Es entsteht, wenn man in der Kälte zu einer alkalischen Phenolphtaleinlösung Jodjodkalium zufliessen lässt, wobei die rothe Farbe in eine tiefblaue umschlägt. Wenn man stark gekühlte Salzsäure in die kalte Lösung einträgt, so fällt ein amorpher, gelbbrauner Körper aus, welcher bei 100° in einen weissen übergeht, wobei 1 Molekül Wasser abgespalten wird. In der Wärme erhält man das Tetrajodphenolphtalein, wenn man nach dem Jodzusatz die blaue Lösung auf dem Wasserbade erwärmt, bis sie einen gelbbraunen Ton erhält und nun fällt man mit Salzsäure. Auf elektrolytischem Wege gelangt man zu dieser Verbindung durch Elektrolyse einer alkalischen Phenolphtaleinlösung unter Zusatz der entsprechenden Menge von Jodkalium. Der Farbenumschlag in's Blaue zeigt das Ende der Reaktion an. Man erwärmt nun, bis der blaue Ton dem gelbbraunen gewichen, fällt das Tetrajodphenolphtalein mit Salzsäure. Statt der Aetzkalilösung kann man andere Lösungsmittel, wie Ammoniak, Barytwasser, Alkohol und Aether benützen, ebenso wie man zur Entfernung der bei der Jodirung sich entwickelnden störenden Jodwasserstoffsäure statt Kali, Ammoniak, Barythydrat oder Quecksilberoxyd verwenden kann. Bei gar keiner dieser Reaktionen bilden sich Jodoxylverbindungen, ähnlich wie bei den Phenolen, sondern es entstehen unter allen Umständen kernsubstituirte Jodderivate des Phenolphtaleins, in dem die Hydroxylwasserstoffe unverändert vorhanden sind. Man kann auch im Kern jodirtes Phenolphtalein erhalten, wenn man statt der Alkalilösungen in wässerigen Lösungen von borsauren Salzen, Phosphaten oder Pyrophosphaten Jodjodkaliumlösungen auf das Phenolphtalein einwirken lässt. Da solche Lösung durch die freiwerdenden Säuren sauer werden, scheidet sich der Jodkörper sofort aus der Verbindung ab.

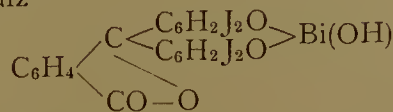
Die Grundsubstanz, das Phenolphtalein, ist ein physiologisch recht indifferenter Körper. Selbst Dosen von 5 g machten bei interner Verabreichung bei Thieren keine Symptome. Bei Menschen wirkte 1·5 g abführend, aber ohne Kolik. Es trat starke Transsudation auf und reichliche wässerige Entleerungen folgten. Schon Dosen von 0·15—0·20 g Phenolphtalein bewirken Abführen. Sonst sind keine Symptome zu beobachten. (Vamossy).

Da das Tetrajodphenolphtalein zwei freie Hydroxyle hat, so gelingt es leicht durch Umsetzen des Natronsalzes des Tetrajodphenolphtaleins mit löslichen Salzen der Schwermetalle zu dem Tetrajodphenolphtalein-Metallverbindungen zu gelangen, in denen die Wasserstoffe der Hydroxylgruppen durch Metall ersetzt sind. Es wurden von solchen Verbindungen

das Zinksalz, das Eisensalz, das Quecksilber- und Wismuthsalz dargestellt. Letzteres kann man in zwei Modifikationen erhalten: als neutrales Wismuthsalz

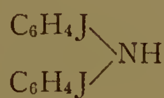


und ein basisches Salz

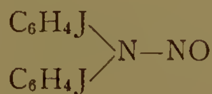


Letzteres wurde unter dem Namen Eudoxin in die Therapie eingeführt, konnte sich aber nicht behaupten, trotzdem ihm ja, wie allen basischen Wismuthverbindungen die diesen eigenthümlichen therapeutischen Eigenschaften zukommen müssen, (siehe Wismuthverbindungen). Der hohe Preis dieser Verbindungen dürfte neben der Uebersättigung des Marktes mit ähnlichen Präparaten der Verbreitung im Wege gestanden sein.

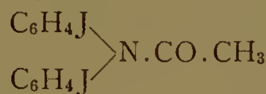
Auch Jodderivate des Diphenylamins, in denen ebenfalls Jod in Kernwasserstoffe eingetreten ist, wurden in derselben Absicht zu Jodoformersatzmitteln zu gelangen hergestellt, da ihnen ebenfalls der Vorzug der Geruchlosigkeit zukommt. Man jodirt Diphenylamin z. B. mit Quecksilberoxyd und alkoholischer Jodlösung in der Siedehitze und fällt mit einer wässerigen Jodkaliumlösung. Man erhält so das Dijoddiphenylamin



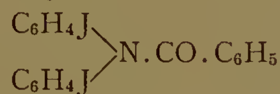
In ähnlicher Weise kann man zum Dijodnitrosodiphenylamin



und zum Acetyldijoddiphenylamin



und zum Benzoyldijoddiphenylamin



gelangen. Keine von diesen Substanzen hat aber eine praktische Bedeutung erlangt.

Wir haben gesehen, dass der Eintritt von Jod in die Kernwasserstoffe des Benzolkerns wohl die antiseptische Kraft der Verbindungen selbst

steigert, aber das gewonnene Produkt als Jod abspaltendes Mittel aus dem Grunde nicht verwendbar ist, weil die so konstituirten Substanzen unter der Einwirkung der Gewebe keineswegs Jod abzuspalten vermögen. Anders verhält es sich hingegen beim Pyrrolring. Wenn hier die Wasserstoffe mit Ausnahme des Imidwasserstoffes durch Halogen ersetzt werden, so bilden sich Halogensubstitutionsprodukte, welche durchaus nicht so resistent sind, wie die der Benzolderivate, sondern unter der Einwirkung der Gewebe, wenn auch schwieriger, wie etwa das Jodoform, Jod abzuspalten in der Lage sind. Das Tetrajodpyrrol



z. B. spaltet im Organismus Jod ab und seine toxische Wirkung ist eine äusserst geringe. Wegen seiner Unlöslichkeit und Reizlosigkeit, sowie wegen seiner Geruchlosigkeit konnte es als erstes Jodoformersatzmittel, welches eingeführt wurde, sich viele Freunde erwerben. Die Erklärung, dass Tetrajodpyrrol im Gegensatze zu den Benzolverbindungen, in denen Kernwasserstoffe durch Jod ersetzt sind, Jodwirkungen zu äussern in der Lage ist, mag darin liegen, dass hier eben alle durch Jod ersetzbaren Wasserstoffe auch durch Jod vertreten sind, was der Verbindung einen solchen Grad von Labilität giebt, dass sie leicht ein oder mehrere Jodatome unter der Einwirkung der Gewebe abzuspalten vermag. Die Darstellung des Tetrajodpyrrols, welches Jodol genannt wird, erfolgt nach der von Ciamician und Silber angegebenen Methode.

Pyrrol stellt man aus Knochenölen, dem Dippel'schen Oele, dar und jodirt es, indem man auf eine alkalische, wässerige Lösung des Pyrrols eine Jodlösung einwirken lässt. Das ausfallende Tetrajodpyrrol C_4J_4NH wird aus einer alkoholischen Lösung mit Wasser gefällt und so gereinigt; oder man jodirt Pyrrol in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Quecksilberoxyd und fällt das Reaktionsprodukt mit Wasser, oder es wird Pyrrol, jodsaures Kali und Jodkalium in Wasser gelöst und Alkohol bis zur Trübung zugesetzt. Hierauf erfolgt die Bildung des Tetrajodpyrrols durch die Einwirkung der verdünnten Schwefelsäure, die man zusetzt, auf die Jodsalze.

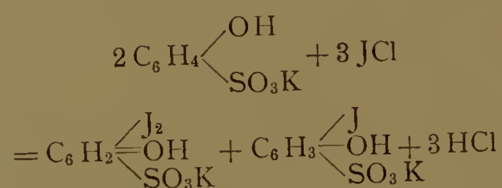
Man kann auch zum Tetrajodpyrrol vom Tetrachlorpyrrol oder Tetrabrompyrrol gelangen. Tetrachlorpyrrol erhält man durch Behandlung von Pyrrol oder von Pyrrolkarbonsäuren mit Chlor in alkoholischer

Lösung. Derselbe Weg führt bei Anwendung von Brom zum Tetrabrompyrrol. Behandelt man die Chlor-Brom und Substitutionsprodukte des Pyrrols mit Halogenalkylen in alkoholischer Lösung, so gelangt man zu den alkylirten Halogenpyrrolen. Vom Tetrachlor- oder Tetrabrompyrrol ausgehend, erhält man das Jodol, wenn man eine alkoholische Lösung mit Jodkalium erhitzt. Die Reaktion erfolgt quantitativ.

Die leichte Zersetzlichkeit des Jodols, welches in seiner antiseptischen Wirkung, sowie auch in den übrigen Wirkungen dem Jodoform weit nachsteht und deshalb, trotzdem es das erste Jodoformersatzmittel war und trotz seiner gelben Farbe keine allgemeine Verbreitung finden konnte, hat dazu geführt, es mit anderen Substanzen zu verbinden, Verfahren, die aber ohne jede praktische Bedeutung sind. So hat man durch die Darstellung des Kaffeinjodols ein unlösliches, angeblich weit beständigeres Präparat erhalten, als es das Jodol ist. Es ist kein rechter Grund einzusehen, warum gerade dazu Kaffein verwendet wurde. Auch die Darstellung des Jodolalbumins, ähnlich, wie des Jodoformalbumins, welche nur als Umschliessung des Jodols mit geronnenem Eiweiss anzusehen ist, erscheint uns zwecklos, da ja das Jodol keine intensiv riechende Substanz ist und schon für das Jodoform der Werth der Eiweissverbindungen als sehr zweifelhaft angesehen werden muss. Zur Darstellung der Jodoleiweissverbindung vermischt man Lösungen von Eiweiss mit einer Jodollösung und koagulirt das Eiweiss in der Siedehitze.

Wir kommen nun auf einen Körper zu sprechen, das Sozojodol welcher scheinbar der ausgeführten Anschauung widersprechen würde, dass der Ersatz von Kernwasserstoffen durch Jod im Benzolkern für die Jodwirkung der Substanz ganz belanglos ist und, ferner dass durch Sulfurirung der Substanzen ihre Wirkung wesentlich abgeschwächt oder ganz aufgehoben wird. Mit einem Aufwande von grosser Reklame wurde das Sozojodol, die Dijodparaphenolsulfosäure $C_6H_2J_2 . OH . SO_3H$ und ihre Salze als Arzneimittel empfohlen. Dass die freie Säure antiseptische Wirkungen äussern kann, daran ist wohl nicht zu zweifeln, da dies ja eine allen stärkeren Säuren zukommende Eigenschaft ist. Der Gehalt an Jod in der Verbindung ist aber für diese Eigenschaft aus dem Grunde gleichgiltig, weil die antiseptische Wirkung hier nur durch die Sulfosäuregruppe ausgelöst wird. Dass aber die neutralen Salze der Alkalimetalle Jodoformersatzmittel sein können, muss auf das Entschiedenste in Abrede gestellt werden. Nur wenn die Alkalisalze dissociiren, kann es hier zu einer antiseptischen Wirkung kommen, sonst aber nicht. Ein Anderes ist es, wenn die Sozojodolsäure Salze mit Quecksilber oder Zink bildet. Diesen Verbindungen kommt naturgemäss die dem

Metall eigenthümliche Wirkung zu und wie schon öfter erwähnt, ist es ziemlich gleichgiltig, welche Säure in die Salzbildung eingeht. Die Wirkung beruht nur auf den specifischen Eigenschaften des salzbildenden Metalles. Dieses ist auch der Grund, weshalb trotz der von den Fabrikanten aufgewendeten Mühe sich in der Praxis nur die Quecksilber- und Zinkverbindung zu halten vermochte, weil die Wirkung dieser Salze eben auf der Wirkung des Quecksilbers und des Zinks und nicht auf der Sozojodolsäure beruht. Man erhält die jodirten Sulfosäuren der Phenole, wenn man paraphenolsulfosaures Kali mit Chlorjodsalzsäure, die vor dem Jodiren mit Neutralisationsmitteln bis zum Auftreten von freiem Jod versetzt ist, zusammenbringt. Man erhält so das saure Kaliumsalz einer Dijodparaphenolsulfosäure, welches schwerer löslich und das leichter lösliche Kaliumsalz einer Monojodparaphenolsulfosäure. Die Entstehung dürfte nach folgender Gleichung geschehen:



$$2\,C_6H_4\begin{matrix}\diagup OH \\ \diagdown SO_3K\end{matrix} + 3\,JCl$$

$$= C_6H_2\begin{matrix}\diagup J_2 \\ - OH \\ \diagdown SO_3K\end{matrix} + C_6H_3\begin{matrix}\diagup J \\ - OH \\ \diagdown SO_3K\end{matrix} + 3\,HCl$$

Das schwerlösliche, saure Kaliumsalz mag eben vielleicht wegen dieser saueren Eigenschaften antiseptische Wirkungen in geringerem Grade besitzen.

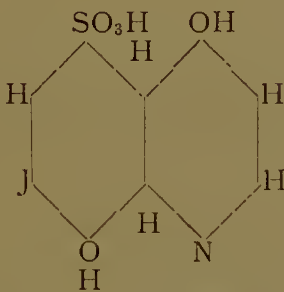
Die freie Dijodparaphenolsulfosäure, das eigentliche Sozojodol, erhält man durch Zersetzen des schwerlöslichen Barytsalzes mit Schwefelsäure. Auf gleiche Weise erhält man die Jodverbindungen: α-dijodphenolsulfosaures Kalium, β-dijodphenolsulfosaures Kalium, die Monojodparakresolsulfosäure und deren Salze, Jodorthokresolsulfosäure und deren Salze, Jodthymolsulfosäure und deren Salze. Von diesen kamen zur therapeutischen Anwendung das leicht lösliche Natriumsalz der Dijodparaphenolsulfosäure $C_6H_2J_2(OH)SO_3Na + 2H_2O$ und das schwerlösliche Kaliumsalz $C_6H_2J_2OHSO_3K$. Diese Präparate blieben ohne wesentlichen Erfolg, während die entsprechenden Zink- und Quecksilberverbindungen, wie erwähnt, eine grössere Verbreitung erlangten.

Im Organismus wird aus diesen Präparaten kein Jod abgespalten, sie verlassen den Organismus ganz unverändert. In diese Gruppe gehört noch das Pikrol, das dijodresorcinmonosulfosaure Kali, welches farblos, geruchlos und ungiftig ist und dem man naiver Weise nachsagte, dass es so antiseptisch wirke, wie Sublimat. Man muss wohl staunen, wie wenig

Verständniss des wahren Sachverhaltes Erfinder und Fabrikanten häufig zeigen.

Von Claus stammt das ebenfalls ganz vergebliche Bemühen aus dem Oxychinolin durch Jodiren dieser Verbindung und Sulfuriren derselben zu Jodoformersatzmitteln zu gelangen. Claus, wie eine Reihe von Chemikern, glaubten im Gegensatze zu den thatsächlichen Verhältnissen, dass es bei der Darstellung von Jodoformersatzmitteln, welche jodhaltig sein sollten, gerade darauf ankomme, dass das Jod möglichst fest gebunden sei. Sie übersahen auch, dass es eine Kardinalregel bei der Arzneimittelsynthese ist, dass die Einführung von Säuregruppen in eine Verbindung deren Wirkung vernichtet oder wesentlich abschwächt.

Claus stellte die von ihm empfohlene Metajodorthoxychinolinanasulfosäure, welche den Namen Loretin trägt, nach folgendem Verfahren dar: o-Oxychinolin wird mit rauchender Schwefelsäure in der Kälte behandelt und man gelangt so zur Monosulfosäure des Oxychinolins, wobei die Sulfogruppe in der Anastellung des Chinolins steht. Lässt man nun auf das Kaliumsalz Jod einwirken, am besten, indem man Jodkalium und Salzsäure verwendet, so tritt das Halogenatom in die Metastellung des Chinolinkernes



Ebenso gelangt man durch Chloriren und Bromiren zur m-Chlor- und m-Brom-o-Oxychinolin-ana-sulfosäure.

Das Loretin, die freie Säure, ist ein gelbes, geruchloses und unlösliches Pulver, welches nur als Säure antiseptische Eigenschaften zeigt. Als Jodoformersatzmittel angewendet sollen ihm keine unangenehmen Wirkungen zukommen. Auch das Kalium- und Natriumsalz wurde empfohlen, aber nur das Wismuthsalz hat für kurze Zeit als Jodoformersatzmittel Anwendung finden können. Vortheile gegenüber den anderen Wismuthmitteln kann diese Verbindung keinesweg bieten. Siehe Wismuthverbindungen.

Den gleichen Zweck verfolgte Claus mit der Darstellung im Benzolkern jodirter und hydroxylirter Chinoline. Man behandelt o- oder p-Oxychinolin mit Jod in statu nascendi und erhält so Ana-jod-p-Oxychinolin.

Die p-Methyl-m-jod-o-oxychinolin-ana-sulfosäure erhält man in gleicher Weise, wie das Loretin, durch Einwirkung von Jod auf die p-Methyl-o-oxychinolin-ana-sulfosäure. Die Wirkungen dieser Substanz sollen mit den Loretinwirkungen identisch sein.

Auch die dem Loretin isomere p-Jod-ana-oxychinolin-o-sulfosäure erhält man, wenn man nach dem Claus'schen Verfahren die Ana-oxychinolin-o-sulfosäure jodirt.

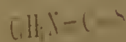
Von Jodderivaten, die als Jodoformersatzmittel hätten dienen sollen, aber in kürzester Zeit verschwanden, sind noch zu nennen: das von Frankreich her empfohlene Antiseptol, welches Cinchoninum jodo-sulfuricum ist, ein in Wasser unlösliches Salz, über das aber keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen. Die Wirkung dürfte sich hauptsächlich auf die bekannte Cinchoninwirkung beziehen. Auch das sehr billige Phtalimid dient zur Darstellung von am Stickstoff substituirten Halogenverbindungen, über deren Wirksamkeit noch nichts bekannt ist. So erhält man z. B. das Chlorphtalimid, wenn man auf die wässerige Lösung von Phtalimid in Aetznatron Chlor einleitet. In ähnlicher Weise wird man wohl zum Brom und Jodderivat gelangen.

* * *

Die Eigenschaft des Schwefels, beim Eintritt in die Verbindungen, namentlich in der nicht oxydirten Form, diesen schwach antiseptische, häufig aber granulationsbefördernde und resorptionsbefördernde Wirkungen zu verleihen, hat bei der Billigkeit des Schwefels gegenüber dem Jod die Chemiker veranlasst, Versuche zu machen, ob nicht einerseits Schwefel für sich den Körpern ähnliche Eigenschaften wie das Jod verleiht und man zu schwefelhaltigen, aber jodfreien Jodersatzmitteln gelangen kann, anderseits versuchte man Verbindungen herzustellen, welche sowohl Jod, als auch Schwefel enthielten, um auf diese Weise die wichtigen Wirkungen dieser beiden Metalloide in einem Körper zu vereinigen. So wurde das Thioresorcin, welches die Zusammensetzung $C_6H_4O_2S_2$ besitzt, als Jodoformersatzmittel empfohlen, ohne dass es als solches brauchbar wäre, da es störende Nebenerscheinungen, Lidödem und stark juckenden Hautauschlag macht.

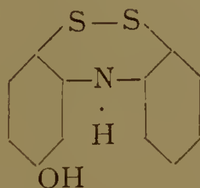
Es wird dargestellt, indem man eine koncentrirte Lösung von Resorcin mit Natriumhydroxyd versetzt und in der Wärme Schwefel einträgt, bis sich dieser völlig löst. Wenn man verdünnte Säure in die Reaktionsmasse bringt, so scheidet sich das gebildete Thioresorcin ab.

Das Sulfaminol, ein geschwefeltes Oxydiphenylamin, hat ebenfalls als Jodoformersatzmittel keine Anwendung finden können. Man schwefelt





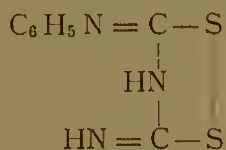
Metaoxydiphenylamin in der Weise, dass man in die heissen Lösungen der Alkalisalze dieser Substanz Schwefel einträgt und kocht, oder wenn man Schwefel vorerst in Lauge löst und in die heisse alkalische Lösung Oxydiphenylamin einträgt. Durch Zusatz von Säure scheidet sich Thiooxydiphenylamin ab, ein gelbes geruch- und geschmackloses Pulver, dem die Konstitution



zukommt.

Da die Verbindung ein freies Hydroxyl enthält, lässt sie sich leicht acetyliren und man erhält eine ebenfalls schwachgelb gefärbte Substanz.

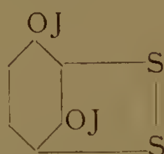
Unter dem Namen Thiurete wurden von Fromm Sulfitverbindungen basischer Natur dargestellt, die ebenso wie die bis nun erwähnten Verbindungen trotz ihres Schwefelgehaltes zu keiner Geltung zu gelangen vermochten. Die Thiuretbase selbst $C_8H_7N_3S_2$ erhält man, wenn man Phenyldithiuret in alkalischer Lösung mit Jod behandelt, wobei es zu einer Oxydation kommt und man zu dem jodwasserstoffsauren Salz der Disulfidbase gelangt, welcher folgende Konstitution zukommt:



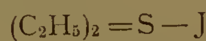
Von dieser Base lassen sich nun verschiedene Salze mit Halogenwasserstoffsäuren, mit Borsäure, Salicylsäure, Kresotinsäure und Phenolsulfosäure darstellen. Der Grund, warum Verbindungen dieser Art trotz ihres Schwefelgehaltes nicht zur Geltung kommen können, mag darin liegen, dass der Schwefelgehalt dem Jodgehalt, auch wenn der Schwefel leicht abspaltbar, keineswegs in der physiologischen Wirkung analog ist, hingegen, wenn es sich um eine Schwefelwirkung im Sinne der Ichthyolgruppe handelt, genügt eine so lockere Bindung nicht, dann handelt es sich gerade in der Therapie um die Eigenschaften von Körpern mit fest gebundenem Schwefel und um Verhältnisse in der Konstitution, die wir zu übersehen jedoch keineswegs in der Lage sind, da keine von den synthetisch dargestellten Substanzen bekannter Konstitution wirkliche Ichthyolwirkungen zeigte.

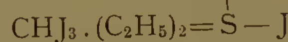
Die Versuche, Körper, die Jod und Schwefel enthielten, als Jodoformersatzmittel zu verwenden, haben bislang auch keinen rechten

Erfolg zeitigen können. So hat man vom oben beschriebenen Thioresorcin ausgehend das Dijodthioresorcin dargestellt, indem man auf die alkalische Lösung des Thioresorcins Jodjodkalium einwirken liess. Es tritt das Jod hierbei für die Hydroxylwasserstoffe ein und man erhält so einen gewiss wirksamen Körper, welcher wohl aus dem Grunde nicht zur Geltung gekommen ist, weil ihm neue Wirkungen, die man durch die schon vorhandenen Substanzen nicht erhalten könnte, trotz seines Gehaltes an Jod und Schwefel nicht zukommen. Die Konstitution dieses Körpers ist



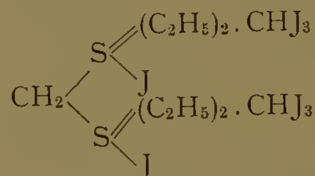
Jodoform kann mit quaternären Schwefelbasen oder deren Salzen unter Bildung von Additionsprodukten reagiren. Hierbei lagert sich stets ein Molekül Jodoform an ein quaternäres Schwefelatom an. Wenn man Triäthylsulfoniumjodid in alkoholischer Lösung mit einer Jodoformlösung zusammenbringt, so erhält man Jodoformtriäthylsulfoniumjodid. Wenn man Triäthylsulfoniumhydroxyd in alkoholischer Lösung mit Jodoform versetzt und hierauf alkoholische Salzsäure zufügt, so erhält man Jodoformtriäthylsulfoniumchlorid. Ebenso kann man Bromid und Jodid erhalten. Wenn man Jodoform in Methylsulfid löst und Jodäthyl zusetzt, so erhält man Jodoformdimethyläthylsulfoniumjodid. Ferner kann man das Jodäthyl-Aethyldisulfidjodoform



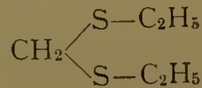


erhalten, wenn man in alkoholischer Lösung Aethyldisulfid, Jodäthyl und Jodoform erhitzt.

Die Jodoformverbindung des Jodoformäthyl-diäthylsulfidmethans der Formel



erhält man aus Jodoform und dem Einwirkungsprodukt von Jodäthyl auf das durch Kondensation von Merkaptan und Formaldehyd vermittelst Salzsäure erhaltene Diäthylsulfidmethan



Man bekommt ebenfalls Jodoformadditionsprodukte aus Jodäthylallylsulfid, Aethylsulfodiisopropyljodid, Jodmethylmerkaptol und Jodmethylperbrommethyltrisulfid. Ueber die therapeutische Anwendung dieser Verbindungen ist nichts bekannt worden, doch scheinen sie vor dem Jodoform selbst keine Vorzüge besessen zu haben.

Thiophen, welches nach den Untersuchungen von Heffter ungiftig ist und bei Verfütterung den Eiweisszerfall vermindert, vermehrt die gepaarte Schwefelsäure nicht. Trotz seiner antiseptischen Eigenschaften kann es als solches wegen seiner Flüchtigkeit nicht verwendet werden. Spiegler empfahl Thiophendijodid als Jodoformersatzmittel, welches sich als entwicklungshemmend für Bakterien, desodorisirend und sekretionsbeschränkend erwies. Die Substanz hat einen angenehmen aromatischen Geruch. Auch hier handelt es sich beim Ersatz von zwei Wasserstoffen durch Jod keineswegs um Jodwirkung der Substanz, sondern die ursprüngliche antiseptische Kraft des Thiophens wird durch den Eintritt von Halogen nur verstärkt und durch das eintretende Jod eine feste und nicht mehr flüchtige Substanz gewonnen.

* * *

Während Chloroform, Bromoform und Jodoform in der Therapie eine grosse Rolle spielen, scheiterte bis nun die Anwendung des Fluoroforms wohl hauptsächlich an der Schwierigkeit der Darstellung dieser Verbindung, obwohl ja bekanntlich den Fluorverbindungen starke antiseptische Eigenschaften zukommen. Auch hat das Fluoroform den besonderen Nachtheil ein Gas zu sein. Das alte Verfahren Fluoroform zu gewinnen, beruhte auf der Umsetzung von Fluorsilber und Jodoform in Gegenwart von Chloroform. Das ältere Darstellungsverfahren für Fluoroform wurde gegenwärtig dahin geändert, dass man gleiche Gewichtsmengen Jodoform und Fluorsilber mit Sand mischt und gelinde erwärmt. Das sich entwickelnde Gas wird mit Alkohol jodfrei gewaschen und hierauf mit Kupferchlorür von etwa anhaftendem Kohlenoxyd befreit und in einem Gasometer über Wasser aufgefangen. Um Fluoroform luftfrei zu bekommen, wird das mit Jodoform, Fluorsilber und Sand beschickte Entwicklungsgefäss mit Wasser völlig gefüllt, um die Luft zu verdrängen. Auf diese Weise gelingt es, luftfreies, chemisch reines Fluoroform zu gewinnen.

Genügende Erfahrungen über Fluoroform und auch andere Fluorpräparate in der Therapie besitzen wir bis nun nicht und es lässt sich aus diesem Grunde, trotz mancher theoretischer Voraussetzung die man an diese Halogenverbindungen knüpfen könnte, nichts bestimmtes über dieselben aussagen.

Im Kern fluorirte aromatische Verbindungen erhält man, indem man wässerige Diazochloridlösung mit Flusssäure in Reaktion bringt. Wenn man salzsaures Anilin mit salpetrigsaurem Natron diazotirt und nun Flusssäure zu der Diazochloridlösung zufliessen lässt, so entsteht Fluorbenzol, ein wasserhelles, mit Wasserdampf destillirbares Oel. Auf gleichem Wege gelangt man vom Toluidin, resp. vom Toluoldiazochlorid zum Fluortoluol, vom Pseudocumidin zum Fluorpseudocumol, von Phenetidin zum Fluorphenetol, vom β-Naphthylamin zum Fluornaphtalin, vom Benzidin zum Difluordiphenyl. Von so dargestellten Verbindungen kam in erster Linie das Difluordiphenyl $C_6H_4Fl.—C_6H_4Fl.$ in die Therapie und zwar als Wundheilmittel, dem aber keine baktericiden Eigenschaften zukommen, daran ist aber nicht der Fluorgehalt schuld, sondern nur der Umstand, dass hier Fluor Kernwasserstoff ersetzt und weil ja, wie öfters erwähnt, Diphenyl ein an und für sich unwirksamer Körper ist. Auch bei Keuchhusten soll sich dieser Körper bewährt haben. Unter dem Namen Fluorrheumin kommt eine Mischung von Fluorphenetol mit Difluordiphenyl in den Handel, welche bei Rheumatismus empfohlen wird, ebenso ist das Epidermin nur eine Mischung von Fluoroxydul und Difluordiphenyl. Es wäre wohl viel aussichtsvoller gewesen, Fluorverbindungen darzustellen, in denen Fluor entweder in leicht spaltbaren aliphatischen Verbindungen oder in Seitenketten von aromatischen Verbindungen enthalten ist.

Wenn einerseits eine Reihe von Jodverbindungen zu dem Zwecke dargestellt wurde, um Jodoformersatzmittel zu erhalten, Ersatzmittel, welche, da es sich um Streupulver handelte, denen mehr oder minder starke antiseptische und granulationsbefördernde Eigenschaften zukommen sollten, auch aus anderen chemischen Gruppen, ohne dass die Anwesenheit von Jod dazu unumgänglich nothwendig wäre, darstellbar waren, wir nennen hier nur die Tannin- und Wismuthgruppen, so wurde anderseits eine Reihe von Jodverbindungen, insbesonders für den inneren Gebrauch, nur aus dem Grunde dargestellt, um Ersatzmittel für Jodkalium oder Jodnatrium zu finden, denen bei interner Verabreichung die eigentliche Jodwirkung, die insbesonders bei syphilitischen Spät-Affektionen geradezu als specifische zu bezeichnen ist, zukommt. Es handelt sich wohl hier vor allem um die resorptionsbefördernde Wirkung der Jodsalze. Diese einfachsten anorganischen Verbindungen des Jods aus der Therapie je zu verdrängen, wird wohl keinem synthetischen Mittel

gelingen. Weshalb man überhaupt Ersatzmittel des Jodkaliums suchte, ist nur erklärlich aus der leichten Zersetzbarkeit der wässerigen Lösungen der Jodalkalisalze, aus dem schlechten Geschmacke derselben, der sich ja bekanntlich durch pharmaceutische Verabreichungsformen sehr gut korrigiren lässt und endlich, was das Wichtigste ist, aus dem Auftreten des Jodismus benannten Symptomenkomplexes. Es handelt sich nur darum, organische Verbindungen, welche Jod oder Jodwasserstoffsäure unter dem Einflusse der Gewebe, wenn auch nicht so leicht wie die Jodsalze abgeben, darzustellen. Für diese Zwecke konnten sich ja wohl nur aliphatische Jodverbindungen eignen oder solche aromatische, wo das Jod in Seitenketten enthalten und leicht abspaltbar ist. Ob Körpern dieser Art Vorzüge gegenüber den Jodalkalisalzen zukommen, wollen wir dahin gestellt sein lassen. Die Erfahrung zeigt nur, dass bei der ungeheuer grossen Anwendung von Jodsalzen in der Therapie der verschiedensten Erkrankungen keines der Jodpräparate, welches für die innere Verabreichung dargestellt wurde, auch nur eine irgendwie nennenswerthe Verbreitung finden konnte. Man hat sich bemüht, in fast alle intern verabreichbaren Substanzen Jod zu substituiren, man hat auch jodwasserstoffsaure Salze der verschiedensten Substanzen mit den verschiedensten Wirkungen ganz zwecklos in dieser Absicht dargestellt. Wir wollen nur einige dieser Substanzen erwähnen:

Jodoform wurde auch intern gegeben, wobei es sich schon im Darmkanal zersetzte, so dass es zur Resorption von jodwasserstoffsauren Verbindungen aus dem Darmkanale kommt. Aehnlich verhalten sich wohl zahlreiche aliphatische Körper. Jodäthyl wurde in Frankreich als Ersatzmittel für die ebenfalls Jodäthyl enthaltende Jodtinktur zu Pinselungen verwendet, auch intern eingenommen soll es gut wirken.

Man wird begreifen, dass bei der Kostspieligkeit des Jodäthyls gegenüber der Jodtinktur oder gegenüber dem Jodkalium jeder Arzt wohl bei den alten Mitteln bleiben wird, wenn das Neue gar keinen nennenswerthen Vortheil bietet.

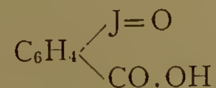
Einen grösseren Vortheil scheinen uns die von Winternitz empfohlenen Jodfette zu bieten, die gut resorbirt langsam bei der Verbrennung Jod frei machen. Diese Jodfette (ebenso verhalten sich die Bromfette) zersetzen sich beim Aufbewahren nicht. Sie werden dargestellt durch Behandeln von Fetten und Oelen mit Chlorjod oder Chlorbrom, doch bleiben die Fette hierbei zum Theile ungesättigt, weshalb sich das Halogenprodukt auch nicht zersetzt, während die jodgesättigten Fettsäuren sehr leicht unter Jodabspaltung zersetzlich sind.

Die Substitutionsprodukte des Kaffeins und Theebromins z. B. das jodwasserstoffsaure Dijodkaffein sind so labil, dass sie schon bei der Berührung mit Wasser Jod abspalten und in halbwegs erheblichen Dosen innerlich gegeben durch die Elimination des Jods in den Respirationswegen krampfhaften Husten erzeugen. Dem Benzojodhydryl (C_3H_5) ClJ ($C_7H_5O_2$), also dem Chlorjodbenzoesäureglycerinäther sollen bei der internen Verabreichung als Ersatzmittel der Jodalkalien keine unangenehmen Nebenwirkungen zukommen. Doch ist diese Substanz eine braungelbe, fettige Masse, die man erst mit Zucker mischen muss, um sie verabreichen zu können.

Die Baumann'sche Entdeckung, dass in der normalen Schilddrüse der Thiere Jod in fester organischer Bindung enthalten ist und diese Jodothyrin genannte Substanz starke stoffwechselsteigernde Wirkungen schon in sehr kleinen Dosen auszulösen vermag, hat dazu geführt, Jod in Eiweisskörpern zu substituiren in der Hoffnung, so auf synthetischem Wege zu dem Jodothyrin analog wirkenden Substanzen zu gelangen. Diese Hoffnung ist nicht erfüllt worden, hingegen hat man Substanzen erhalten, die man ganz gut als Ersatzmittel der Jodalkalien benützen kann. So wurden unter den verschiedensten Namen Jodderivate von verschiedenen Eiweisskörpern dargestellt. Das Jodiren von Eiweisskörpern gelingt leicht, wenn man deren wässerige Lösung entweder mit Jodjodkaliumlösung behandelt oder in die warme wässerige Lösung solange feingepulvertes Jod einträgt, als noch eine Aufnahme von Jod erfolgt und hierauf die Lösung mit Hilfe von Essigsäure koagulirt. Auch aus Peptonen und Albumosen kann man auf diese Weise leicht zu wasserlöslichen Jodderivaten gelangen. Blum stellte durch alkalische Spaltung von jodirtem Eiweiss ein schwefelfreies jodirtes Produkt her, welches 10% Jod enthält, aber keineswegs in seinen therapeutischen Eigenschaften mit dem Jodothyrin aus der Schilddrüse übereinstimmt, aber als Jodkaliumersatz bei der Syphilisbehandlung unter dem Namen Jodalbacid von mancher Seite empfohlen wurde. Ebenso wurden Jodleimverbindungen dargestellt, welche, um sie unlöslich und dadurch auch geschmacklos zu machen, ferner um die Gerbsäurewirkung dem Präparate zu verleihen, mit Tannin kombinirt wurden. Auch Bromtanninleimverbindungen wurden dargestellt. Die Frage, wie sich Jodonium, Jodo- und Jodosoverbindungen im Organismus erhalten, welche doch in mancher Beziehung von grossem physiologischem Interesse wäre, lässt sich aus dem Grunde nicht beantworten, weil die diesbezüglichen Versuche in Fabrikslaboratorien ausgeführt, der Wissenschaft wohl wegen ihres negativen Erfolges vorenthalten werden, obgleich auch der negative Befund, warum diese

Substanzen therapeutisch nicht verwerthbar, für die Theorie der Wirkung sicherlich von grossem Interesse wäre.

Die Darstellung der Jodosobenzoesäure, welche hierher gehört und über deren Wirkung nichts verlautet, wird in der Weise vorgenommen, dass man Orthojodbenzoesäure mit rauchender Salpetersäure behandelt. Man bekommt dann die Verbindung



Ferner erhält man sie, wenn man die Orthojodbenzoesäure mit Permanganat in schwefelsaurer Lösung in der Siedehitze oxydirt. Weiter wurde gefunden, dass Orthojodbenzoesäure in Chloroform beim Einleiten von Chlor in diese Lösung einen gelben Körper abscheidet, der das Jodidchlorid der Jodbenzoesäure ist. Beim Erwärmen mit Alkali und Ausfällen der alkalischen Lösung mit Mineralsäuren erhält man ebenfalls Jodosobenzoesäure.

Chlor- und Bromderivate.

Die allgemeine Bedeutung des Eintrittes von Chlor und Brom in organische Verbindungen wurde bereits im allgemeinen Theile auseinander gesetzt. Der Eintritt von Chlor in Substanzen der aliphatischen Reihe vermag denselben hypnotische Eigenschaften sowie narkotische in starkem Maasse zu verleihen, ebenso wie diesen Derivaten herzschädigende Wirkungen zukommen. Aber den Chlorsubstitutionsprodukten der aromatischen Reihe, wo Chlor Kernwasserstoffe ersetzt, kommen, da der Organismus das Halogen aus der Kernsubstitution nicht abzuspalten vermag, keine hypnotische Eigenschaften mehr zu, aber der Eintritt von Halogen in diese Verbindungen steigert die diesen eigenthümliche antiseptische Kraft in erheblicher Weise. Doch ist auch diese Fähigkeit nicht allein vom Eintritte des Chlors, sondern auch von der Stellung desselben abhängig. So ist von den drei isomeren Monochlor-Phenolen die Paraverbindung die am stärksten antiseptisch wirkende. Der unangenehme Geruch dieser Substanz ist aber bei ihrer Verwendung als Antisepticum sehr hinderlich. Hingegen kommt diese Eigenschaft des üblen Geruches dem Parachlorsalol nicht zu. Da das Parachlorsalol im Darme Parachlorphenol abspaltet, welches ja ein stärkeres Antisepticum ist als das Phenol selbst, so ist das Parachlorsalol als Darmantisepticum ein energischer desinficirendes Mittel, als das Salol.

Das Orthochlorsalol ist wegen seines Geruches als Arzneimittel für internen Gebrauch nicht verwendbar.

Orthochlorphenol und Orthobromphenol erhält man, wenn man auf hoch erhitztes (150—180°) Phenol Brom oder Chlor einwirken lässt. Das Orthomonobromphenol wurde zur Erysipelbehandlung mit gutem Erfolge benützt. Für die aromatischen Bromderivate gilt dasselbe wie für die Chlor- und Jodderivate. Der antiseptischen Wirkung nach, ist Parachlorphenol das stärkste, dann folgt Meta- und schliesslich Orthochlorphenol. Dasselbe Verhalten zeigen die Bromsubstitutionsprodukte ebenso wie die Chlorsalole.

Die Karbonate des Chlorphenols werden in der üblichen Weise dargestellt, indem man auf eine alkalische Chlorphenollösung Phosgengas einwirken lässt oder indem man eine benzolische Chlorphenollösung im Druckgefässe mit Phosgengas erhitzt. Trotz der vielen Vortheile, die die Anwendung solcher Halogenphenolderivate bieten würde, haben sie in der Medicin keine Verbreitung gefunden, ebenso wenig wie die zahlreichen substituirten Salole, die nach der Nencki'schen Synthese dargestellt wurden. Der Grund liegt darin, dass der Vortheil der höheren antiseptischen Wirkung der chlor- und bromsubstituirten Phenole den grossen Nachtheil ihrer schleimhautreizenden Eigenschaften nicht aufwiegt. Von solchen Derivaten sind bekannt: die Salicylsäureester des o-, m- und p-Chlorphenol, des o- und p-Bromphenol, des Dichlorphenol 2, 6 und 1, 4, des Dibromphenol 1, 2, 6 und 1, 2, 4, des Trichlorphenols 1, 2, 4, 6, wobei OH 1 und des Tribromphenol 1, 2, 4, 6, des Trijodphenol 1, 2, 4, 6, des o- und p-Monojodphenols und des Dijodphenols.

Die Anhäufung von Halogen im Kern der aromatischen Verbindungen erhöht nicht gerade wesentlich deren antiseptische Kraft. Es steigt auch die Giftigkeit nicht an, umsomehr, als solche Substanzen unverändert, d. h. ohne Abspaltung von Halogen den Organismus passiren. Das Tribromphenol z. B., welches das Ausgangsmaterial für eine Reihe von antiseptischen Verbindungen darstellt, wirkt sehr kräftig desinficirend, aber es reizt die Schleimhäute stark, eine unangenehme Eigenschaft, die dem Tribromsalol schon fehlt. So vertragen Kaninchen von zwei Kilo 15 g Tribromsalol ohne irgend welche Vergiftungserscheinungen zu zeigen.

Die Substitution von Chlor oder Brom in den Kern der aromatischen Karbonsäuren zeitigt dieselben Effekte, wie beim Phenol. Ihre Darstellung kann als völlig zwecklos bezeichnet werden. Gebromte Paraoxybenzoesäure erhält man, wenn man diese selbst oder ihre

Alkylester in Eisessig oder in Lauge gelöst mit Brom versetzt. Mono- und Dichlorparaoxybenzoesäure lässt sich leicht erhalten, wenn man Chlor auf eine Eisessiglösung von p-Oxybenzoesäure einwirken lässt. p-Chlor-oxybenzoesäure erhält man, wenn man Chlor oder besser Schwefeldichlorid SCl_2 in einem Verdünnungsmittel auf m-Oxybenzoesäure einwirken lässt. In gleicher Weise erhält man p-Bromoxybenzoesäure, wenn man auf eine Schwefelkohlenstofflösung von m-Oxybenzoesäure bei Gegenwart von Eisenbromür Brom einwirken lässt.

Ein Bromderivat des Salols, in welchem Brom sowohl im Kerne der Salicylsäure, als auch im Kerne des Phenols substituirt ist, ist das von Rosenberg dargestellte Tribromsalol vom Schmelzpunkte 195°. Dieses Tribromsalol spaltet sich in Dibromsalicylsäure und Parabromphenol, während das gewöhnliche Tribromsalol sich in die unbeständige Tribromsalicylsäure und Phenol verseifen lässt. Man bromirt, um die erstgenannte Verbindung zu erhalten, Salol in der Eiskälte in der Weise, dass man Salol in die achtfache Menge Brom einträgt. Dieses Tribromsalol soll hypnotisch und hämostatisch wirken. Die hypnotische Wirkung dieses Präparates, wie alle Bromwirkungen, muss man entschieden in Abrede stellen, ebenso wie, dass zwischen diesem Präparate und dem gewöhnlichen Tribromsalol Unterschiede in der physiologischen Wirkung bestehen. Es ist auch dieses Präparat trotz dieser Angaben nicht zu einer praktischen Bedeutung gelangt.

Das Paramonobromphenylacetamid $C_6H_4BrNHC_2H_3O$, Antisepsin genannt, ist aus dem Grunde ein wirksamer Körper gegen geformte Formente, weil hier die antiseptische Kraft des Phenylacetamids durch den Eintritt von Brom in der Parastellung gesteigert wird. Der Versuch die Dibromgallussäure, in welcher beide Bromatome Kernwasserstoff ersetzen, als Ersatzmittel der Bromalkalien bei Epilepsie zu verwenden, muss aus dem schon öfter angeführten Grunde als gescheitert angesehen werden, weil der Organismus dieser ihn unzersetzt passirenden Substanz nicht Brom zu entziehen in der Lage ist. Nur den aliphatischen Bromverbindungen können Bromeigenschaften, wie den Bromalkalien, zugeschrieben werden. Versuche, solche organische Derivate darzustellen, welche die beruhigenden Bromwirkungen besitzen, denen aber die depressiven Eigenschaften der Bromalkalien fehlen, sind zahlreich unternommen worden. Das Bromoform z. B. findet nunmehr nur noch als Keuchhustenmittel Anwendung. Die Darstellung des Bromalin genannten Hexamethylentetraminbrommethylates $(CH_2)_6N_4.CH_3Br$ hat den gewünschten Erfolg nicht gehabt, da die sedative Wirkung

wesentlich schwächer ist als bei den Bromalkalien, doch kommt es bei Anwendung dieser Substanz nicht zu den unangenehmen Nebenwirkungen der anorganischen Brompräparate. Auch das Tribromhydrin $C_3H_5Br_3$, welches, infolge seines Bromgehaltes, schmerzstillend und beruhigend wirkt, hat keine solchen Vorzüge vor den Bromalkalien, dass seine Anwendung einen nennenswerthen Umfang angenommen hätte, hingegen wirkt es wie Trichlorhydrin stark reizend auf die Darmschleimhaut. Bromderivate des Acetons erhält man durch Einwirkung von Brom auf Acetondikarbonsäure in wässeriger Lösung, wobei eine feste Substanz, das Pentabromaceton, sich abscheidet, welches sich durch verdünnte Alkalien rasch unter Abscheidung von Bromoform zerlegt. Bei Verwendung einer koncentrirten Acetondikarbonsäurelösung entsteht festes Penta- und flüssiges Tetrabromaceton. Als Neutralisationsmittel für den bei dieser Darstellung entstehenden Bromwasserstoff eignet sich Marmor am besten.

Besser bewährt haben sich die leicht resorbirbaren bromsubstituirten Fette, Bromipin genannt, welche wie die jodsubstituirten bei ihrer Verbrennung im Organismus Bromwasserstoff abspalten und so als anorganische Bromverbindungen wirken. Der Vortheil der Verbindungen solcher Art beruht wohl darauf, dass der Organismus, nicht wie bei der Anwendung der Bromalkalien unter dem Einflusse der ganzen Dosis auf einmal steht, sondern hier langsam die wirkende Substanz zur Geltung kommt. Aber dieser Vortheil, der sich darin äussert, dass die Nebenwirkungen der Bromalkalien eben durch die kleine cirkulirende Dosis vermieden werden, wägt durchaus den Nachtheil nicht auf, welcher aus folgenden Gründen die ganze Wirkung in Frage stellt:

Wir verabreichen in der Praxis Brompräparate, als Sedativa und als Hypnotica und greifen insbesonders bei Epilepsiebehandlung zu grossen Dosen dieser Präparate, um durch eine rasche Ueberfluthung des Organismus mit der wirkenden Substanz den beabsichtigten Effekt, Erzeugung von Schlaf oder Coupirung eines epileptischen Anfalles, zu bewirken. Organische Substitutionsprodukte des Broms aber, welche nur langsam unter dem Einflusse der Oxydation im Organismus Brom oder Bromwasserstoff abzuspalten in der Lage sind, vermögen in diesem Sinne nicht zu wirken und dieses ist der Grund, warum die zahlreich dargestellten Brompräparate der aliphatischen Reihe, denen ja Bromwirkungen thatsächlich zukommen, in der Therapie als Bromersatzmittel wohl häufig versucht werden, aber nie neben den Bromalkalien zu irgend einer Bedeutung gelangen können.

Aus diesem Grunde vermochten auch die halogensubstituirten Eiweisskörper, sowie Bromalbumine und Brompeptone nicht zur Geltung zu gelangen. Die Darstellung geschieht ähnlich wie bei den Jodeiweissverbindungen. Dietrich stellt einen bromhaltigen Eiweisskörper, Bromeigon genannt, in der Weise dar, dass er zu einer Eiweisslösung eine durch Auflösen von Brom in verdünnten Alkohol entstandene alkoholische Lösung von Bromal und Bromäthyl zusetzt.*) Nach mehreren Stunden wird die Mischung zu einer starren farblosen Gallerte, die nun mit Alkohol gereinigt wird. Das Einwirkungsprodukt von Chlor auf Eiweiss und das saure Spaltungsprodukt des Chloreiweisses, Chloralbacid genannt, soll bei Magenerkrankung gute Erfolge zeitigen. Einen Grund hierfür anzugeben ist wohl ungemein schwer, und bevor man einen Erklärungsversuch wagt, ist es wohl zweckmässiger, abzuwarten, ob trotz der angeblichen Erfolge die Verwendung dieses Präparates nicht sehr bald wegen ihrer Wirkungslosigkeit aufhört. Von einer der Salzsäure analogen Wirkung kann ja hier keine Rede sein.

Die chlorhaltigen Eiweisskörper werden gewonnen durch Einwirkung von Chlor auf feuchtes oder gelöstes Eiweiss, am besten in Gegenwart eines Neutralisationsmittels für die sich bildende Salzsäure oder nach einem elektrolytischen Verfahren, indem man eine Lösung von Eiweiss und Kochsalz einem Strome von ca. $^1/_2$ Ampère 24 Stunden lang aussetzt. Um den chlorhaltigen Eiweissantheil vom chlorfreien zu trennen, zerkocht man das Chloreiweiss mit 5–10%iger Mineralsäure. Der ungelöste Rückstand enthält das chlorhaltige Säurespaltungsprodukt des Chloreiweisses, welches nun durch Lösen in Lauge und Fällen mit Säure gereinigt wird.

Die organischen Farbstoffe.

Die Eigenthümlichkeit zahlreicher organischer Farbstoffe, nur bestimmte Gewebe oder nur bestimmte Theile des Gewebes anzufärben, sowie ihre Fähigkeiten, Bakterien und andere Mikroorganismen durch Färbung zu differenciren, hat bei einzelnen Forschern den Gedanken erweckt, diese specifische Selection bestimmter Gewebe und bestimmter Mikroorganismen für gewisse Farbstoffe dazu zu verwenden, dass man durch Ankettung wirksamer Gruppen an solche Farbstoffe, wenn nicht

*) In ähnlicher Weise wurden von Dietrich auch Jodeigone aus Eiweiss gewonnen.

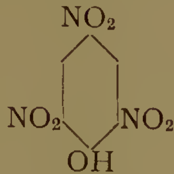
besonders wirksame Gruppen in diesen von Haus aus vorhanden waren, pharmakologisch wirksame Körper schafft, die durch die besondere Selektion gerade in den specifisch zu färbenden Geweben zur Ablagerung gelangen und dann dort ihre Wirkung ausüben. Zudem trat eine Beobachtung von Stilling, dass die organischen Farbstoffe zum grossen Theile enorme desinficirende Eigenschaften besitzen und als Antiseptica umsomehr gute Dienste leisten müssten, weil sie durch die Fähigkeit der Bakterien den Farbstoff aus seiner Lösung anzuziehen um so leichter und sicherer ihre antiseptische Wirkung entfalten können. Aber der anfängliche Enthusiasmus, welcher dieser hübschen Idee entgegengebracht wurde, hat sich nunmehr ganz verloren. Die specifische Selektion der Gewebe und Mikroorganismen für bestimmte Farbstoffe ist ja nicht eine besondere Funktion der Farbstoffe; bei den Farbstoffen kommt nur diese Selektion zur sichtbaren, leicht erkenntlichen Erscheinung, während bei den ungefärbten Substanzen die Selection nur durch die specifische Wirkung des reagirenden Gewebes erschlossen werden kann. Es ist klar, dass die färbende Eigenschaft dieser chemischen Substanzen zu ihren sonstigen physiologischen Wirkungen in keiner Beziehung stehen muss, vielmehr sind die physiologischen Wirkungen nur abhängig von dem allgemeinen Baue dieser Substanzen und daher auch von der Zugehörigkeit zu bestimmten chemischen Gruppen. Dass die chemischen Gruppirungen innerhalb des Moleküls der Farbstoffe, welchen die Farbstoffe ihre Farbe verdanken, neue oder specifische Wirkungen physiologischer Art auslösen, die den nicht gefärbten Substanzen nicht eigen sein sollten, ist ja wohl nicht anzunehmen und thatsächlich hat die praktische Erfahrung auch gezeigt, dass die organischen Farbstoffe keinerlei Vorzüge vor den anderen wirksamen Substanzen nicht gefärbter Art haben. Zudem haben ja die organischen Farbstoffe bei ihrer Einverleibung in den Organismus den Nachtheil, dass sie durch die reducirende Wirkung der Gewebe ziemlich rasch in ihre meist ganz unwirksame Leukoverbindungen verwandelt werden und wir so innerhalb des Organismus unwirksame Substanzen diesem einverleiben. Nur der Reiz, dass man sichtbare specifische Selektion als Resultat der Verwendung von Farbstoffen als Antiseptica z. B. erhält, war der Hauptbeweggrund für die Anwendung der Farbstoffe in der Therapie. So war Billroth von der Hoffnung erfüllt, dass man einen Farbstoff finden werde, welcher die Gewebe ungefärbt lässt, und so auf diese nicht einwirkt, aber die specifischen Bakterien innerhalb des Organismus färbt und gleichzeitig tödtet. Dass man sich solchen Selektionsvorstellungen hingab und gerade die Farbstoffe als diejenigen

Körper ansah, unter denen man den chemischen Stoff finden müsste, dem eine solche eigenthümliche specifische Selektion zukommt, ist nur, wie erwähnt, daraus zu erklären, dass man bei den Farbstoffen, um es derb zu sagen, die Selektion zu Gesicht bekommt. Dass gerade bei den Medicinern falsche Vorstellungen dieser Art so grosse Verbreitung gefunden und einen so grossen Enthusiasmus erweckt haben, ist nur dem Umstande zuzuschreiben, dass die Mediciner die ihnen aus der Histologie wohlbekannten Erscheinungen der Farbenselektion der Gewebe rasch auch auf die Wirkung der Farbstoffe auf lebende Gewebe ohne längeren Vorbedacht ausgedehnt haben.

Schon im Alterthume hat man den blauen Indigo zur Heilung von Geschwüren empfohlen und verwendet. Die schwach antiseptischen Wirkungen dieser Substanz wären vielleicht wieder einmal für die Darmantiseptik zu versuchen, da der Indigo, wie Nigeler gezeigt hat, den Darm unverändert passirt und nichts von dieser Substanz in irgend einer Form in den Kreislauf gelangt. Doch ist der reine Indigo nach Kobert's Angabe in fein vertheiltem Zustande eine heftig lokal reizende Verbindung.

Wir theilen die in der Therapie versuchten Farbstoffe hier nach ihren chemischen Beziehungen und nicht nach ihrer therapeutischen Verwendungen ein, weil so die Beziehungen zwischen Aufbau und Wirkung klarer zum Ausdruck kommen werden.

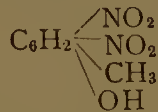
Die gelben Nitrofarbstoffe zeigen eigentlich zweierlei Wirkung: die Wirkung der Nitrogruppen am aromatischen Kern und die Wirkung der zu Grunde liegenden Verbindungen, wie z. B. des Phenols. Wie durch den Eintritt von Halogenradikalen für Kernwasserstoffe oder von Alkylgruppen für Kernwasserstoffe die antiseptische Kraft des Phenols ansteigt, so geschieht es auch beim Eintritt von Nitrogruppen in die Kerne. Aber im Gegensatze zum Eintritt von Alkylradikalen steigt hier die Giftigkeit der Verbindung beim Eintritt von Nitrogruppen und zwar ist die Giftigkeit durch die Wirkungen der Nitrogruppen selbst bedingt.

Das Trinitrophenol, die Pikrinsäure 

ist daher ein starkes Antisepticum und ist in verdünnten Lösungen äusserlich gut anwendbar. Hingegen ist diese Verbindung für den innerlichen Gebrauch wegen der Zerstörung der rothen Blutkörperchen

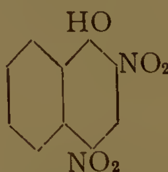
und ihrer energisch krampferregenden Wirkung, sowie wegen der Störungen in der Niere und der schliesslichen Lähmung des Athemcentrums unverwendbar; doch ist die Pikrinsäure keineswegs zu den heftigen Giften zu rechnen und ist ganz gut verwendbar, wo man neben der antiseptischen Kraft dieses Mittels auch ihre schmerzstillenden Eigenschaften zu verwerthen beabsichtigt.

Hingegen ist das Dinitrokresol



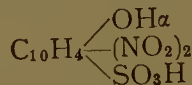
weit intensiver giftig, was vielleicht durch seine leichtere Löslichkeit im Wasser der Pikrinsäure gegenüber zu erklären ist. Eine medicinische Anwendung kann daher dieser Farbstoff nicht finden.

Das Martiusgelb ist ein Dinitro-α-naphtol



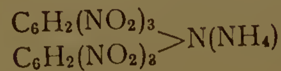
Auch dieser Körper zeigt giftige Eigenschaften, obwohl er weniger giftig, ist als das Dinitrokresol. Auch hier mag die geringere Giftigkeit mit der schweren Löslichkeit der Substanz im innigen Zusammenhange stehen.

Die Regel, dass giftige Körper durch Ueberführung in Säuren entgiftet werden, findet auch in dieser Gruppe ihre Bestätigung, da das Naphtolgelb-S, welches die Dinitro-α-naphtolsulfosäure ist



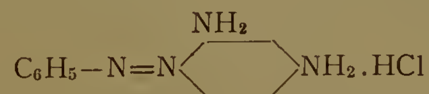
also eine Sulfosäure des eben besprochenen Martiusgelb, nun ein ganz ungiftiger Körper ist. Einer Analogie, dass der Eintritt einer an Kohlenstoff haftenden Sulfogruppe eine solche entgiftende Wirkung zeitigt, findet man auch in dem im allgemeinen Theil erwähnten Versuche von Salkowski, welcher die Phenolschwefelsäure $OHC_6H_4.SO_3H$ ganz ungiftig fand. Aus demselben Grunde ist auch das Schöllkopf'sche Brilliantgelb, welches eine dem Naphtolgelb-S isomere Dinitro-α-naphtolmonosulfosäure ist, unwirksam.

Der Aurantia genannte Farbstoff, welcher ein Salz des Hexanitrodiphenylamins ist



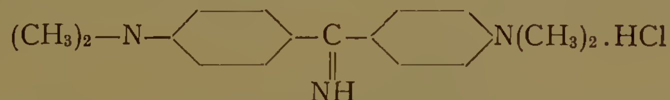
scheint wegen der Nitrogruppen giftig zu sein, was wohl von einzelnen Beobachtern wieder geleugnet wird.

Die Azofarbstoffe, welche durch die Gruppe —N=N— charakterisirt sind, sind durchaus ungiftige Körper. Das Diamidoazobenzol, dessen Chlorhydrat Chrysoidin genannt wird

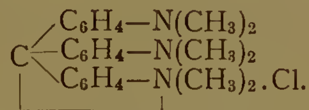


hat die eigenthümliche Fähigkeit, schon in sehr verdünnten Lösungen Choleravibrionen zu agglutiniren. Aber ebenso, wie die Kommabacillen, verhalten sich sämmtliche Vibrionen diesem Farbstoff gegenüber. Das Chrysoidin ist als Antisepticum aufzufassen, welchem aber keine specifischen Wirkungen zukommen. Ueber einige Azofarbstoffe, die Ehrlich und Einhorn in Kombination mit Cocain dargestellt haben, ist in dem Kapitel Alkaloide nachzulesen.

Aus der Reihe der Diphenyl- und Triphenylmethanfarbstoffe hat Stilling mehrere Körper untersucht und als Antiseptica empfohlen. Das gelbe Pyoktanin ist das salzsaure Auramin



das violette Pyoktanin, Methylviolett genannt, ist ein Gemenge der Chlorhydrate von methylirten p-Rosanilinen, besonders vom Penta- und Hexamethyl-p-Rosanilin.



Das Methylviolett ist ein weit stärkeres Antisepticum, als das gelbe Pyoktanin, und ist relativ ungiftig. Bei sehr grossen Dosen erfolgt der Tod vom Centralnervensystem aus. Einzelne Autoren, insbesondere Mosetig, haben Beobachtungen mitgetheilt, dass die specifisch färbende und antiseptische Kraft des Methylvioletts sich bei der Behandlung inoperabler maligner Neoplasmen besonders bewähre, ja, dass sogar solche inoperable, bösartige Geschwülste auf die Behandlung mit Methylviolett völlig zurückgehen und vernarben.

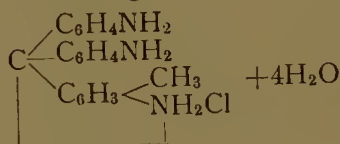
Penzoldt untersuchte die Anwendbarkeit von Farbstoffen als Antiseptica und zog in den Bereich seiner Untersuchungen:

Malachitgrün (Tetramethyldiamidotriphenolkarbinol), Fuchsin (Triamidodiphenyltolylkarbinol), Trimethylrosanilin = Hofmann's Violett, Methylviolett (Gemenge von Tetra-, Penta-, Hexamethylrosanilin), Phenyl-

blau (triphenylrosanilinsulfosaures Natrium), Corallin, Eosin (Tetrabromfluorescin, Rose Bengale (Tetrajodfluorescein), Methylorange (dimethylamidazobenzolparasulfosaures Natrium), Vesuvin, Tropäolin (diphenylamidoazobenzolsulfosaures Kalium), Scharlachroth, Kongoroth (Diphenyltetraazo-α-naphthylaminsulfosaures Natrium, Indulin, Methylenblau. Methylviolett, Malachitgrün, Phenylblau und Trimethylrosanilin wirken völlig entwickelungshemmend.

Nach Penzoldt machte Methylviolett intern lokale Veränderungen, während Malachitgrün motorische Lähmungen mit zeitweisen Krampferscheinungen, Trimethylrosanilin Muskellähmung erzeugte.

Rose-Bengal, Phenylblau und Methylenblau hatten keine bemerkenswerthen Störungen zur Folge. Doch hatten alle diese Farbstoffe bei der Diphtheriebehandlung im Stich gelassen. Stilling hatte das Methylviolett insbesondere bei Augenerkrankungen auf das Wärmste empfohlen. Später konnten Stilling und Wortmann zeigen, dass die dem Pyoktanin, welches ja eine Methylverbindung ist, analoge Aethylverbindung bakteriologisch und therapeutisch viel stärker wirkt. Aber schon das salzsaure p-Rosanilin, Fuchsin genannt, die nicht alkylirte Grundsubstanz dieser Verbindungen,



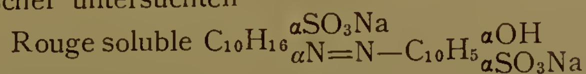
ist nach Loujorrais sehr fäulnisswidrig und dabei ein ganz ungiftiger Körper, wobei naturgemäss vorausgesetzt wird, dass die Versuche mit reinen Präparaten gemacht sind.

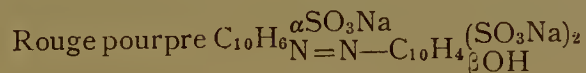
Toluidinblau ist das Chlorzinkdoppelsalz des Dimethyltoluthionin, es ist für Mikroorganismen ein erhebliches Gift und kann wie Methylenblau in der Augenheilkunde verwendet werden.

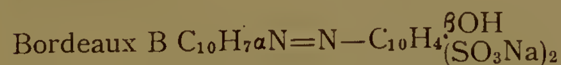
Wir sehen schon bei Betrachtung dieser Gruppe von Körpern, dass ihnen nicht etwa eine specifische Wirkung zukommt, sondern dass sie nur vorzugsweise in der äusseren Anwendung als antiseptische Mittel verwendbar sind, als Mittel, die in ihrer Wirkung etwa zwischen Karbolsäure und Sublimat stehen und denen gerade ihre färbende Kraft, derenthalben sie ja eigentlich in Verwendung gezogen wurden, in dieser Verwendung sehr hinderlich ist, da die Färbung der Verbandstoffe, der Hände des Operateurs und der Haut des Patienten gewiss nicht zu den Annehmlichkeiten gerechnet werden können. Dass die antiseptische Kraft in Beziehung steht zu den Eigenschaften desselben Körpers als Farbstoff, muss man entschieden in Abrede stellen. Sie ist nur ab-

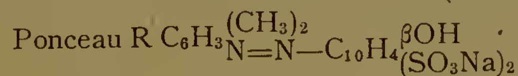
hängig von dem allgemeinen Aufbau der Substanz, steht aber in keiner direkten Beziehung zu den chromophoren und auxochromen Gruppen des Körpers, vielmehr zu dem aromatischen Kern. Ja es kann sogar der Fall eintreten, dass eine auxochrome Gruppe die Wirksamkeit einer solchen Substanz in antiseptischer Beziehung herabsetzt.

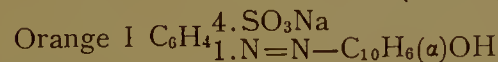
Dass die von Cazeneuve und Lepine untersuchten Monoazofarbstoffe wie schon oben erwähnt, sämmtlich ungiftig waren, lässt sich aus der Konstitution dieser Körper leicht erklären. Diese beiden Forscher untersuchten

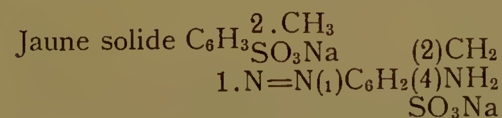








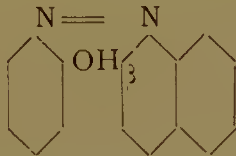




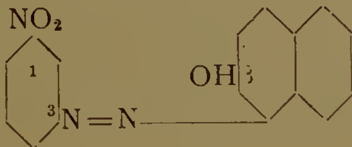
Diese Körper sind sämmtlich Sulfosäuren und die Sulfosäuregruppen bedingen hier die Entgiftung der ursprünglichen Substanz.

Wenn aber die Azofarbstoffe keine Sulfogruppe enthalten, so sind sie giftig. So z. B. das Bismarckbraun $C_{12}H_{13}N_5$, 2HCl. Dieses macht in kleinen Dosen keine Erscheinungen, hingegen machen Dosen von 0,35 pro Kilo Thier Albuminurie und Erbrechen.

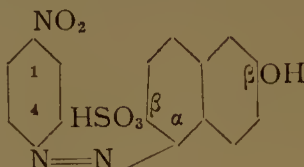
Sudan I $C_{16}H_{12}N_2O$ ist Anilinazo-β-naphtol



ist nicht völlig unschädlich, da dieser Farbstoff eine geringe Albuminurie hervorzubringen scheint. Metanitrazotin, ein von Weil dargestellter Azofarbstoff aus diazotirtem m-Nitranilin und Paarung mit β-Naphtolen, von der Konstitution

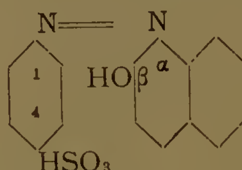


ist trotz des Vorhandenseins der Nitrogruppe ein ungiftiger Körper. Ebenso ist das Paranitrazotin ein Azofarbstoff aus diazotirtem p-Nitranilin und Paarung mit β-Naphtolmonosulfosäure der Konstitution

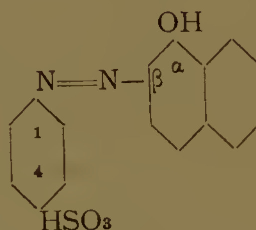


ist ein ungiftiger Körper, was umso leichter zu erklären ist, weil hier nach Analogie mit dem Metanitrazotin die Nitrogruppe keine giftige Wirkung äussert, andererseits die Sulfosäuregruppe eine etwa vorhandene Giftigkeit unterdrücken würde.

Ganz unerklärlich muss es scheinen, dass nach den Untersuchungen von Weil Orange II der wahrscheinlichen Konstitution



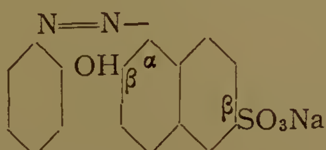
erhalten aus p-Diazobenzolsulfosäure und β-Naphtol vom Magen aus schon in kleinen Dosen giftig ist; im Gegensatze hierzu, ist aber nach den Untersuchungen von Cazeneuve und Lepine das entsprechende α-Naphtolorange,



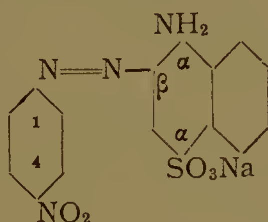
welches sich also vom β-Naphtolorange nur durch die Stellung der Hydroxylgruppe unterscheidet, ungiftig. Da nun α-Naphtol gemeinhin giftiger ist, wie β-Naphtol, und sonst der ganze Aufbau beider Körper als identisch anzusehen ist, können wir nicht umhin anzunehmen, dass die Weil'sche Beobachtung wohl auf der Verwendung eines unreinen, eine giftige Beimengung enthaltenden Körpers beruht. Diese Beobachtung steht so im Widerspruche mit allen bis nun bekannten, dass sie sicherlich, wenn sie richtig wäre, unsere Anschauungen umstossen müsste, während die anderen bis nun bekannten Thatsachen und insbesondere die Untersuchungen von Cazeneuve und Lepine über

den dem Orange II analog gebauten Körper Naphtolorange eher zu der Annahme berechtigten, dass Weil einen unreinen Körper zu seinen Thierversuchen verwendet hat.

Das Ponceau 4GB $C_{16}H_{11}N_2O_4SNa$ mit der wahrscheinlichen Konstitution



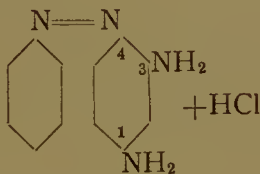
kann als ungiftig gelten, was wohl auch hier mit der Sulfogruppe zusammenhängen wird. Auch der eine Nitrogruppe enthaltende Orseilleersatz $C_{16}H_{11}N_4O_5SNa$ der Konstitution



ist ungiftig.

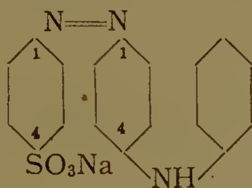
Wie beim Naphtolgelb S ist hier die Wirkung der NO_2-Gruppe durch die gleichzeitig vorhandene HSO_3-Gruppe ganz abgeschwächt.

Das schon oben erwähnte Chrysoidin $C_{12}H_{12}N_4HCl$ hat wahrscheinlich die Konstitution



und bewirkt eine geringe Albuminurie und verursacht eine bemerkenswerthe Abnahme des Körpergewichtes.

Das Diphenylaminorange $C_{18}H_{14}N_2O_3SNa$ der wahrscheinlichen Konstitution



ruft nur Albuminurie hervor. Weitere Störungen traten selbst nach mehrwöchentlichen Versuchen nicht auf.

Das Metanilgelb $C_{18}H_{14}N_3O_3SNa$ ist das Natronsalz der m-Amidobenzolmonosulfosäure-Azodiphenylamin

Ein Hund von 11 Kilo wurde von 20 Gramm dieses Farbstoffes innerhalb vier Tagen getödtet, während das isomere Diphenylaminorange ungiftig ist. Es muss wohl erst erwogen werden, ob sich nicht die Giftigkeit dieses Körpers etwa durch eine leichte Abspaltbarkeit von Diphenylamin erklären lässt, umsomehr, als dieser Farbstoff schon von Haus aus stark nach Diphenylamin riecht.

Azarin-S ist vom Magen aus ganz unschädlich. Bei subcutanen Injektionen kann es aber vorkommen, dass sich der Azofarbstoff, welcher dem Azarin-S zu Grunde liegt, abspaltet, wobei es zu einer letalen Vergiftung des Versuchsthieres kommen kann.

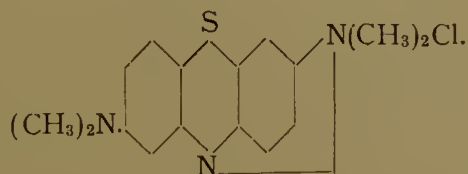
Von den Diazofarbstoffen erwiesen sich alle von Weil untersuchten Körper, wie das Echtbraun-G, das Wollschwarz, Naphtolschwarz-P, Kongo-Azoblau und Chrysamin-R als unschädlich, insbesondere, wenn man sie vom Magen aus einverleibte.

Aus der Gruppe der Akridinfarbstoffe versuchte Tappeiner das Phosphin, d. i. das Nitrat des Diamidophenylakridins

als Ersatzmittel des Chinins zn verwenden, umsomehr, weil Phosphin, wie Chinin, ein starkes Protoplasmagift, insbesonders für Protozoen ist. Ja, das Phosphin überragt Chinin in seiner Wirkung auf Protozoen ungemein stark und trotz dieser stärkeren Wirkung auf Protozoen entbehrt Phosphin der specifischen Wirkung des Chinins auf Malaria, woraus zu schliessen ist, dass nicht allein die Giftigkeit einer Substanz für Protozoen für die Chininwirkung entscheidend ist und dass im Aufbaue des Chinins die grosse Anzahl ringförmig geschlossener Gruppen die besondere Wirkung des Chinins bei Malaria nicht zu erklären vermag. Die Phosphine sind lokal stark reizende und entzündungserregende Körper von mittlerer Giftigkeit, so dass Menschen 0,4 g gut vertragen können. Nach Auclert wird die, Chrysanilindinitrat genannte

Substanz [Dinitrat des Diamidophenylakridin (Phosphin)], von der Haut aus gar nicht resorbirt, auch vom Magen aus wird sie nur wenig aufgenommen. Sie konnte nur im Blutserum, sonst in keinem Sekrete, nachgewiesen werden. Der Tod erfolgt durch Respirationsstillstand.

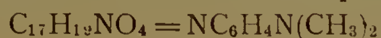
Von grösstem Interesse unter allen Farbstoffen ist jedoch das Methylenblau



dessen grosse Verwandtschaft zur lebenden Nervensubstanz Ehrlich erkannt hat, welcher zugleich diese Verwandtschaft zu therapeutischen Zwecken ausnützen wollte. Eine in den Kreislauf injicirte Methylenblaulösung färbt die Endigungen der centrifugal laufenden Nerven, während die Umgebung farblos bleibt. Aus diesem Grunde versuchte Ehrlich Methylenblau bei Neuralgien und rheumatischen Affektionen therapeutisch zu verwerthen. Die antipyretische Wirkung des Methylenblaus ist eine geringe. Es erfolgen Temperaturabfälle von einem halben Grad und eine Verminderung der Schweisse tritt ein. Wie die Akridinfarbstoffe, insbesonders das Phosphin, zeigt auch das Methylenblau eine lähmende Wirkung auf Plasmodien, eine Wirkung, welche die des Chinins um das vierfache übertrifft. Die Parasiten nehmen hierbei den Farbstoff aus der Lösung auf. Doch kann das Methylenblau trotz der anfänglichen Empfehlung keineswegs mit dem Chinin konkurriren, wenn auch die Wirkung des Farbstoffes im allgemeinen viel energischer sein soll, als die des Chinins. Trotz mancher Empfehlung des Methylenblaus als Chininersatzmittel hat dieser Farbstoff keinen endgiltigen Erfolg zu erreichen vermocht.

Als specifisches Mittel, wie das Chinin, diesen Körper anzusehen, ist trotz einzelner solcher Versuche unstatthaft. Dem Methylenblau kommen Nebenwirkungen zu, die zum Theil auf lokaler Reizung des Magendarmkanales, zum Theil aber auf spastischer Blasenreizung mit vermehrten Harndrang beruhen.

Zu erwähnen ist noch das Safranin, welches keine therapeutische Anwendung gefunden hat, $C_{21}H_{22}N_4Cl$, obwohl die Substanz per os wenig giftig ist, doch bei subcutaner Verwendung treten schwere Vergiftungserscheinungen auf. Der Versuch von Cazeneuve, das Morphin mit Nitrosoanilin zu kondensiren und so zum Morphinviolett



$$C_{17}H_{19}NO_4 = NC_6H_4N(CH_3)_2$$

zu gelangen, lieferte eine amorphe, sehr bitter schmeckende, narkotische und in grösseren Dosen giftige Substanz. Die Absicht, die Cazeneuve verfolgte, Morphin durch die Verbindung mit einem Farbstoff leichter an die Nervenelemente heranzubringen, ist schon aus dem Grunde im Vorhinein als zwecklos zu bezeichnen, weil gerade das Morphin eine specifische Selektion für das Nervengewebe, insbesondere die Grosshirnrinde hat. Dieser Versuch ist ferner von dem eingangs geäusserten Standpunkte zu beurtheilen, dass man auf diese Weise nur eine für das Auge sichtbare Selektion erhalten kann, eine Selektion, die einer grossen Reihe von ungefärbten Substanzen ebenso eigen ist, trotzdem der Effekt sich nicht gerade in Färbung äussert. Die Hoffnungen, die von mancher Seite gehegt wurden, durch Verleihen von tinktoriellen Eigenschaften an bestimmte wirksame Körper, aus diesen neue Effekte zu gewinnen, anderseits über die Wirkungsstätte dieser Substanzen im Organismus für das Auge sichtbare Aufschlüsse zu erhalten, haben sich in Wahrheit keineswegs erfüllt. Und so geistreich ein solcher Versuch auch vielleicht sein mag, so müssen die bisherigen Endergebnisse, sowie die voraussichtlichen weiteren Erfolge nach dem bis nun Geleisteten entschieden von einem weiteren Einschlagen dieser Bahn, welche anscheinend zu verlockend ist, zurückhalten.

Formaldehyd.

Die werthvollen, für die Medicin wichtigen Wirkungen des Formaldehyd HCOH wurden, obschon dieser Körper schon längst bekannt ist, bis vor kurzem nicht in Anwendung gebracht. Erst als es gelungen war, starke Lösungen dieses Gases in Wasser zu erzeugen, die sich beim Stehen nicht polymerisirten, war die Möglichkeit gegeben, für diesen energisch wirkenden Körper eine ausgebreitete Anwendung zu suchen.

Die ungemein grosse Aktivität dieses einfachsten Aldehyds steht zu seinen starken antiseptischen Wirkungen, sowie zu seinen härtenden Eigenschaften in naher Beziehung. Er verhindert die Fäulniss. Auf höhere Thiere wirkt er jedoch erst nach stundenlanger Inhalation giftig, wenn man von den Reizwirkungen, die er auf die Schleimhäute der Athmungsorgane und auf die Konjunctiva ausübt, absieht. Subcutan tödtet Formaldehyd Meerschweinchen schnell, wenn man 0·8 Gramm pro Kilo Thier anwendet. Bei intravenöser Injektion werden Hunde durch 0·07, Kaninchen durch 0·09 Gramm pro Kilo Thier getödtet.

Die Darstellung des Formaldehyds geschieht in bekannter Weise, indem man feinvertheilten Methylalkohol auf einer heissen, porösen Masse (Kupfer, Platin) mit Luft oxydirt.

Die Lösungen des Formaldehyds werden gemeiniglich durch die Gegenwart von Kalksalzen an der Polymerisation gehindert.

Sonst polymerisirt sich, insbesondere beim Erwärmen, Formaldehyd zum Trioxymethylen $(HCOH)_3$, aus dem man hinwiederum durch Chlorcalcium oder durch trockenes Erhitzen Formaldehyd regeneriren kann. Das Trioxymethylen ist ein starkes Antisepticum, wie etwa das β-Naphtol. In der physiologischen Wirkung steht es dem Calomel nahe. Dosen von 3—4 Gramm wirken purgirend, während geringere Dosen Verstopfung erzeugen. Bei der Einnahme wird die Mundschleimhaut stark gereizt. Französische Autoren sahen bei der internen Verabreichung des Trioxymethylens sehr schlechte Wirkungen.

Um die antiseptischen Eigenschaften des Formaldehyds für die interne und externe Behandlung zu verwerthen, musste man es in eine Form bringen, aus der sich langsam Formaldehyd durch verschiedenerlei Einwirkung regeneriren kann. Eines der ersten Präparate dieser Art war das Glutol, das man durch Einwirkung von Formaldehyd auf Gelatine erhält, wobei die Gelatine wasserunlöslich wird und fein geraspelt als Streupulver auf Wunden gebracht, durch die Einwirkung der Wundsekrete und der Gewebe Formaldehyd abspaltet und so desinficirend wirkt.

In gleicher Weise kann man auch aus Casein ein Formaldehydcasein erhalten, welches auf Wunden gebracht, schwach antiseptisch wirkt, ähnlich wie Glutol. Es reizt die Wunden nicht, macht einen aseptischen Schorf, während die Wirkung auf eiternde Wunden eine sehr beschränkte ist. Die Verwendung dieser unlöslichen Präparate ist nur von dem Standpunkte aus zu erklären, dass man ihre Wirkung für eine protektive ansieht, da ja ihre antiseptischen Fähigkeiten weit hinter denen der zahlreichen Jodoformersatzmittel zurückstehen. In gleicher Weise, wie mit Eiweisskörpern und Leim, lassen sich auch Formaldehydverbindungen mit zahlreichen Kohlehydraten darstellen, aus denen sich ebenfalls langsam durch die Gewebewirkung Formaldehyd regenerirt.

Classen hat gefunden, dass Formaldehyd mit Stärke, Dextrinen und Pflanzenschleim in der Weise reagirt, dass man wasserunlösliche, geruch- und reizlose Verbindungen erhält, die, wie Glutol, Formaldehyd abspalten und ohne giftig zu sein, antiseptisch wirken. Die Darstellung geschieht in der Weise, dass man diese Polysaccharide entweder mit 40°/₀iger Formaldehydlösung in hermetisch geschlossenen Gefässen er-

hitzt, oder dass man statt der wässerigen Formaldehydlösung das feste Trioxymethylen zu gleichen Zwecken benützt. Wenn man in der Temperatur auf 130—140° C. geht und dann das Produkt bei 120 bis 130° C. trocknet, erhält man an Formaldehyd reichere Präparate. Statt der Kohlehydrate kann man auch deren Acetyl- oder Benzoylester zur Verarbeitung in Formaldehydderivate verwenden. Diese Präparate wurden von Classen unter dem Namen Amyloform (Kondensationsprodukt von Stärke und Formaldehyd) und Dextroform (lösliches Kondensationsprodukt von Dextrin und Formaldehyd) als antiseptische Streupulver und als Darmantiseptica empfohlen.

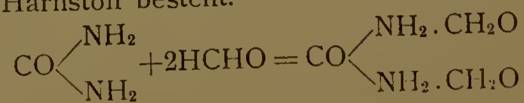
Um ein lösliches Derivat zu erhalten, wurde das oben erwähnte Verfahren in der Weise modificirt, dass man den Formaldehyd auf die Kohlehydrate bei einer Temperatur von 100—115° C. einwirken lässt, das Reaktionsprodukt mit Alkohol reinigt und dann bei nur 50 bis 60° C. trocknet.

Schlemmt man die besprochenen Formaldehydverbindungen mit Wasser auf, leitet dann Wasserdampf durch und fügt eine Lösung von Jod und Jodkalium hinzu, so erhält man tiefblaue Jodformaldehyd-Stärkeverbindungen mit 12% Jod.

Von anderer Seite wurde eine leicht lösliche geruch- und geschmacklose Formaldehydverbindung mit Milchzucker zu gleichem Zwecke dargestellt. Wenn man ein Molekül Halogenalkali mit zwei Molekülen Milchzucker heiss löst und zwei Moleküle Formaldehyd hiermit reagiren lässt und die Lösung im Vakuum koncentrirt, so erhält man eine zähflüssige Masse, diese Masse wird im warmen Zustande mit Milchzucker gemischt, um sie pulverig zu erhalten.

Ebenso wie Formaldehyd wirkt auch der Acetaldehyd und sein Polymeres, der Paraldehyd, antiseptisch. Um aber diese Wirkung ausnützen zu können, muss man ihn ebenfalls an eine Substanz binden, aus der er wieder abgespalten werden kann. Classen hat solche Verbindungen von Acetaldehyd und Dextrin, Paraldehyd und Dextrin, Acetaldehyd und Stärke, Paraldehyd und Stärke durch Erhitzen der Substanzen unter Druck im Autoklaven erhalten. Die Anwendung dieser Körper ist eine äusserst beschränkte.

Wenn man Formaldehyd in alkalischer Lösung auf Harnstoff einwirken lässt, so erhält man einen amorphen, weissen Niederschlag, der aus einem Anlagerungsprodukte von zwei Molekülen Formaldehyd mit einem Molekül Harnstoff besteht.



$$CO\begin{matrix} \diagup NH_2 \\ \diagdown NH_2 \end{matrix} + 2HCHO = CO\begin{matrix} \diagup NH_2 . CH_2O \\ \diagdown NH_2 . CH_2O \end{matrix}$$

Diese Substanz ist ebenfalls befähigt, obwohl sie an sich geruchlos ist, langsam Formaldehyd abzuspalten.

Ebenso kann man durch Einwirkung von Formaldehyd auf Eugenol in alkalischer Lösung Eugenolkarbinolnatrium erhalten. Dieser Eugenoform genannte Körper spaltet im Organismus leicht wieder Formaldehyd ab. Er ist der erste Repräsentant einer Gruppe von Substanzen, welche aus Formaldehyd und aus einem zweiten wirksamen Körper bestehen. Wie Eugenol kann man auch andere Phenole mit Formaldehyd verbinden, indem man z. B. Thymol mit Formaldehydlösung rührt und mit koncentrirter Salzsäure fällt. Man bekommt eine geruch- und geschmacklose Verbindung, welche im Organismus Formaldehyd und Thymol wieder abspaltet. Statt des Thymols kann man auch das Jodthymol mit Formaldehyd verbinden, wobei man dann die kombinirte Wirkung dreier antiseptischer Substanzen erhält.

Durch die Einwirkung von Ammoniak auf Formaldehyd erhält man das Hexamethylentetramin, eine Substanz, der noch bedeutende antiseptische Eigenschaften zukommen, die aber bei interner Verabreichung trotzdem ungiftig und reizlos ist. Unter dem Namen Urotropin wurde diese Base von Nikolaier, insbesonders gegen Cystitis, empfohlen. Hexamethylentetramin ist nun für sich wieder sehr reaktionsfähig und lässt sich mit aromatischen Phenolen verbinden zu Substanzen, die unlöslich sind und hervorragende antiseptische Eigenschaften zeigen. Solche Verbindungen wurden dargestellt aus Resorcin, Pyrogallol und β-Naphtol in der Weise, dass man die Phenole, Formaldehyd und Ammoniak ohne zu kühlen aufeinander einwirken lässt.

Ferner wurden Verbindungen des Hexamethylentetramins in gleicher Weise dargestellt, indem man es auf Halogenpyrrole z. B. Jodol oder auf aromatische Sulfosäuren einwirken lässt. Ueber die Bedeutung dieser Substanzen ist nichts bekannt geworden, sie dürften aber die bekannten Eigenschaften des Hexamethylentetramins und Jodol zeigen, ohne neue Effekte auslösen zu können.

Die Bedeutung dieser Gruppe liegt vorzüglich in der starken antiseptischen und härtenden Wirkung der Grundsubstanz, des Formaldehyds, selbst. Alle Kombinationen mit demselben, welche diese antiseptische Wirkung für den menschlichen Organismus verwerthbar machen sollten, haben sich in der Praxis aus dem Grunde nicht bewährt, weil die Wirkung hinter denen der Konkurrenzpräparate aus anderen Gruppen wesentlich zurückstehen, jedenfalls keine Vorzüge besitzen. Neben dem Formaldehyd selbst, dürfte nur noch das Hexamethylentetramin von Bedeutung für die Zukunft bleiben.

Die innere Anwendung des Formaldehyds, sowie der ihn abspaltenden Präparaten, wird immer an der reizenden Wirkung auf die Schleimhäute scheitern, so dass neue Kombinationen in dieser Gruppe ausser unter Anwendung von Hexamethylentetramin als aussichtslos zu bezeichnen sind.

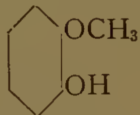
Hingegen gewinnt die Anwendung des Formaldehyds und des Paraformaldehyds zum Zwecke der Desinfektion der Wohnräume etc. immer grössere Bedeutung.

Als Konkurrent ersteht gegenwärtig das Akrolein, ein wegen der doppelten Bindung sehr energisch wirkender Aldehyd. Es gelingt wässrige Lösungen des Akroleins, welches ja so ungemein leicht sich polymerisirt, an der Polymerisation zu verhindern, wenn man diesen schweflige Säuren zusetzt. Hinderlich wird der Anwendung wohl noch der ausserordentlich unangenehme Geruch sein. (Eine Reihe von Formaldehydverbindungen wirksamer Substanzen sind in den betreffenden Specialkapiteln nachzusehen.)

Kreosot und Guajakol.

Sommerbrodt gebührt das Verdienst, auf die günstigen Wirkungen des Buchenholztheerkreosots bei der Behandlung der Lungentuberkulose hingewiesen zu haben. Es ist hier nicht der Ort auf die Ursache dieser Kreosotwirkungen, welche keineswegs als eine specifische anzusehen sind, einzugehen; jedenfalls steht es fest, dass bei Phthisikern eine subjektive und oft objektiv nachweisbare Besserung des Allgemeinzustandes, Gewichtszunahme in Folge von Appetitzunahme und insbesonders ein Zurückgehen der katarrhalischen Erscheinungen zu verzeichnen ist.

Als wirksamer Bestandtheil des Kreosots wurde von Sahli das Guajakol, der Brenzkatechinmonomethyläther



zu einer Zeit, wo Guajakol noch nicht rein dargestellt wurde. Von anderen Autoren wurde als wirksamer Bestandtheil neben dem Guajakol das Kreosol, der Monomethyläther des Homobrenzcatechins

$$OH.C_6H_3.(CH_3).OCH_3$$

bezeichnet. Die Schwierigkeit der Reindarstellung dieser Substanz, welche nach dem im allgemeinen Theil Ausgeführten weniger giftig

und stärker antiseptisch sein muss, da der Ersatz von Kernwasserstoff durch Methylgruppen die Giftigkeit aromatischer Verbindungen für den thierischen Organismus herabsetzt, während die antiseptische Kraft erhöht wird, hat es bis nun verhindert dieselbe therapeutisch zu prüfen und in den Arzneischatz einzuführen.

Die Reindarstellung von Guajakol und Kreosol aus dem Buchenholztheerkreosot wurde zuerst in der Weise ausgeführt, dass man Kreosot mit heisser Aetzbarytlösung mischte, den Krystallbrei abpresste, mit Salzsäure zerlegte und das Gemisch von Guajakol und Kreosol mit Wasserdampf übertrieb. Guajakol und Kreosol werden dann durch Rektifikation getrennt. Diese Trennungsmethode giebt aber kein reines Guajakol. Die käuflichen flüssigen Guajakolsorten des Handels enthielten anfangs höchstens 50% Guajakol. Später wurde die Reindarstellung des Guajakols durch Ausfrieren des flüssigen sogenannten „reinen Guajakols" des Handels vorgeschlagen.

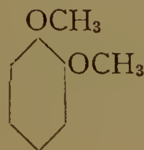
Die Reindarstellung des Guajakols geschieht am vortheilhaftesten, wenn man von Kreosot ausgeht, durch Verestern des Kreosots, Krystallisation des Guajakolesters und Verseifen desselben.

Auf synthetischem Wege wird Guajakol durch Methylirung des Brenzcatechins gewonnen, eine Methode, welche technisch wegen der Kostspieligkeit und der technischen Mängel dieses Verfahrens wenig angewendet wird.

Weit bequemer und billiger gelangt man zum Guajakol aus dem billigen Anisidin $C_6H_5 . OCH_3$, indem man dasselbe diazotirt und verkocht.

Das Guajakol hat, wie das Kreosot selbst, bei interner Anwendung ätzende Eigenschaften und ist deshalb giftig. Seine desinficirende Kraft ist grösser, als die des Phenols. Die ätzende und antiseptische Wirkung dieser, wie das Brenzcatechin und das Phenol, auch antipyretisch wirkenden Substanz beruht auf der Gegenwart des freien Hydroxyls.

Seine allgemeinen Wirkungen beruhen in einer Erregung und Lähmung der Nervencentren. Die krampfartigen Erscheinungen treten bei der Vergiftung um so weniger hervor, je höher das Thier ist. Auch die Krampfwirkung steht mit dem Vorhandensein des freien Hydroxyls in innigem Zusammenhange. Wird nämlich auch das zweite Hydroxyl des Brenzkatechins methoxylirt, so gelangt man zum Veratrol, dem Brenzcatechindimethyläther,



welcher dreimal weniger giftig als das Guajakol, bei grösseren Gaben nur eine schnelle und tiefe Lähmung hervorruft, ohne vorher aber Krämpfe zu bewirken. Dem Veratrol kommen aber, wie dem Brenzkatechin und dem Guajakol, antipyretische Eigenschaften zu.

Guajakol hat im allgemeinen ähnliche Wirkungen, wie Phenol und Pyrokatechin, ist aber weniger giftig, seine antipyretische Kraft ist hingegen grösser. Die Absonderung der Bronchialschleimhaut und der Nieren wird nach Einnahme von Guajakol erhöht.

Nach Eschle tritt nach sehr grossen Gaben von Guajakol, nicht aber von Guajakolkarbonat, ein seiner Natur nach bisher nicht bestimmbarer organischer Körper im Harn auf, welcher durch Salzsäure in zähen, schleimigen Flocken gefällt wird und möglicher Weise zur Verstopfung der Harnkanälchen und Unterdrückung der Nierenfunktion, mithin zu schweren Schädigungen des Organismus Anlass geben kann.

Die günstigen Wirkungen des Kreosots und Guajakols haben diesen beiden Präparaten einen stetig steigenden Bedarf gesichert, umsomehr als bei der chronischen Tuberkulose die Mehrzahl der Aerzte zu Kreosotpräparaten greifen, da ja zu lang andauernder medikamentöser Behandlung der Phthise diese unter den bisnun angewendeten antiseptischen Mitteln wohl die geeignetsten sind.

Statt des Guajakols wurde versucht, analog gebauten Körpern in die Therapie Eingang zu verschaffen. Statt der Methoxylgruppe wurde in das Brenzcatechin die Aethoxylgruppe eingeführt. Der so dargestellte Brenzcatechinmonoäthyläther

$$C_6H_4(OC_2H_5)(OH)$$

das Guaethol, hat naturgemäss eine identische Wirkung, wie das Guajakol, ohne vor diesem wesentliche Vorzüge zu besitzen. Die analgetische Wirkung ist nach Buck deutlich ausgeprägt. Hingegen ist seine Darstellung theurer, wie die des Guajakol.

Solche höhere Homologe des Brenzkatechins wollte Baum nach einem zurückgezogenen Patente durch Erhitzen von Brenzcatechin mit Aethylalkohol, Propylalkohol, Isobutylalkohol oder Amylalkohol bei Gegenwart von Chlorzink auf 160—220° unter Druck darstellen.

Guajakolpräparate, in denen Hydroxylwasserstoff durch eine Acylgruppe ersetzt ist.

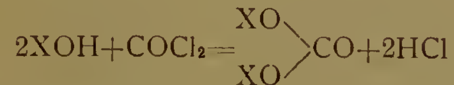
Von wesentlich grosser Bedeutung bei der massenhaften Anwendung des Kreosots und Guajakols war es, die unangenehmen Aetz- und

Giftwirkungen dieser Präparate zu koupiren, was ja sich leicht nach analogen Methoden in verwandten Gruppen, insbesonders nach dem Salolprincipe Nencki's bewerkstelligen liess. Von besonderem Vortheile war es, dass bei den ersten Präparaten dieser Art, welche dargestellt wurden, diese Phenole mit einem an und für sich unwirksamen Körper, der Kohlensäure, verbunden wurden, statt der sonst angewendeten aromatischen Karbonsäure und so partiell wirksame Salole dargestellt wurden. Späterhin wurden Kreosot und Guajakol mit einer Reihe von anorganischen und organischen Säuren verestert. Es ist klar, dass keines dieser Präparate vor dem andern irgend welche nennenswerthe Vortheile bieten kann. Alle sind sie Ester des Guajakols, die im Darme die wirksame Komponente Guajakol abspalten und deren physiologische und therapeutische Wirkung nur auf dem Guajakolgehalt beruht.

Die Darstellung des sogenannten Kreosotkarbonats und Guajakolkarbonats, Duotal genannt, geschieht in der Weise, dass man auf eine alkalische Guajakollösung Phosgengas einwirken lässt. Man erhält so aus dem Kreosot ein in Wasser unlösliches, wenig schmeckendes Präparat, frei von Aetz- und Giftwirkungen des Kreosots. Nur der Rauchgeschmack des Kreosots haftet diesem Ester noch an.

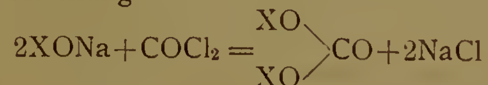
Geschmacklose Verbindungen dieser Art kann man, wie aus dem Kreosot und Guajakol, auch aus Menthol, den Borneolen, Karvakrol, Kreosol, Eugenol und Gaultheriaoel (Salicylsäuremethylester) erhalten.

Die Reaktion verläuft in der Weise, dass man ein Molekül Phosgen (gasförmig oder gelöst) entweder auf zwei Moleküle der betreffenden hydroxylhaltigen Verbindungen bei erhöhter Temperatur nach der Gleichung



$$2XOH + COCl_2 = \begin{matrix} XO \\ XO \end{matrix}\!\!>\!CO + 2HCl$$

oder auf zwei Moleküle eines trockenen oder gelösten Salzes dieser Stoffe nach der Gleichung



$$2XONa + COCl_2 = \begin{matrix} XO \\ XO \end{matrix}\!\!>\!CO + 2NaCl$$

einwirken lässt.

Statt des Phosgengases kann man Chlorkohlensäureamid nehmen, wodurch man zu den Karbaminsäureestern der Phenole gelangt. Ein Molekül Chlorkohlensäureamid $ClCO(NH_2)$ reagirt mit einem Molekül des betreffenden Phenols nach der Gleichung



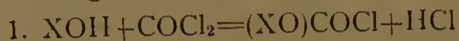
$$XOH + ClCO(NH_2) = (XO)CO(NH_2) + HCl$$

oder



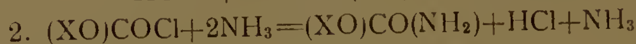
$$XONa + ClCO(NH_2) = (XO)CO(NH_2) + NaCl$$

Die Karbaminsäureester kann man auch erhalten durch Einwirkung von einem Molekül des betreffenden hydroxylhaltigen Körpers oder seines Salzes auf ein Molekül Phosgen und darauf folgende Behandlung mit Ammoniak gemäss folgender Gleichungen


1. $XOH + COCl_2 = (XO)COCl + HCl$

oder


$XONa + COCl_2 = (XO)COCl + NaCl$


2. $(XO)COCl + 2NH_3 = (XO)CO(NH_2) + HCl + NH_3$

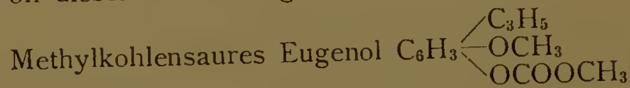
Nach diesem Verfahren wurden dargestellt die Kohlensäureester des Menthol, Rechtsborneol, Linksborneol, Guajákol, Kreosol, Eugenol, Karvakrol, Gaultheriaöl und die Karbaminsäureester des Menthol, Rechtsborneol, Linksborneol, Karvakrol, Guajakol, Kreosol, Eugenol, Thymol, Geraniol.

Ferner wurde auf diese Weise das salicylsaure Aethyl in das Karbonat verwandelt.

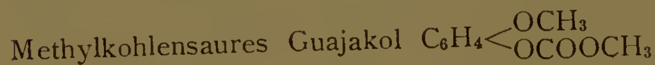
Ausser diesen rein dargestellten Substanzen wurde dasselbe Veresterungsverfahren, wie schon erwähnt, auf das Kreosot genannte Gemenge von Phenolen angewendet und ein Kreosotkarbonat genanntes Gemenge von reizlosen neutralen Kohlensäureestern erhalten.

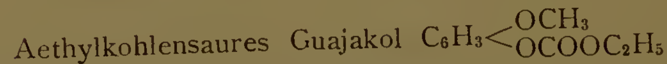
Statt in die Karbonate oder Karbamate können diese Phenole auch in die Alkylkarbonate verwandelt werden, z. B. Eugenol in methylkohlensaures Eugenol. Die so erhaltenen Stoffe sind im Gegensatze zu den festen Karbonaten oder Karbamaten flüssig und werden aus diesem Grunde zu Injektionen empfohlen, haben aber keinerlei praktische Bedeutung erlangt.

Von diesen Verbindungen wurden dargestellt


Methylkohlensaures Eugenol $C_6H_3 \begin{cases} C_3H_5 \\ OCH_3 \\ OCOOCH_3 \end{cases}$


Aethylkohlensaures Eugenol $C_6H_3 \begin{cases} OC_3H_5 \\ OCH_3 \\ OCOOC_2H_5 \end{cases}$


Methylkohlensaures Guajakol $C_6H_4 < \begin{matrix} OCH_3 \\ OCOOCH_3 \end{matrix}$


Aethylkohlensaures Guajakol $C_6H_3 < \begin{matrix} OCH_3 \\ OCOOC_2H_5 \end{matrix}$


Methylkohlensaures Kreosol $CH_3 . C_6H_3 < \begin{matrix} OCH_3 \\ OCOOCH_3 \end{matrix}$


Aethylkohlensaures Kreosol $CH_3 . C_6H_3 < \begin{matrix} OCH_3 \\ OCOOC_2H_5 \end{matrix}$

Methylkohlensaures Kreosot

Aethylkohlensaures Kreosot

Methylkohlensaures Karvakrol $CH_3C_6H_3<^{C_3H_7}_{OCOOCH_3}$

Aethylkohlensaures Karvakrol $CH_3C_6H_3<^{C_3H_7}_{OCOOC_2H_5}$

Methylkohlensaures Gaultheriaoel $C_6H_4<^{COOCH_3}_{OCOOCH_3}$

Aethylkohlensaures Gaultheriaoel $C_6H_4<^{COOCH_3}_{OCOOC_2H_5}$

Methylkohlensaures Aethylsalicylat $C_6H_4<^{COOC_2H_5}_{OCOOCH_3}$

Aethylkohlensaures Aethylsalicylat $C_6H_4<^{COOC_2H_5}_{OCOOC_2H_5}$

Die Herstellung dieser Stoffe erfolgt durch Einwirkung von Chlorameisensäureester auf die betreffenden hydroxylhaltigen Körper oder auf deren Salze in festem oder gelöstem Zustande.

In Verfolgung der gleichen Idee wurde in gleicher Weise auch das Isoeugenol in das Karbonat



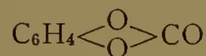
$CO(OC_6H_3<^{C_3H_5}_{OCH_3})_2$, in das Methylkarbonat $CO<^{OCH_3}_{OC_6H_3<^{C_3H_5}_{OCH_3}}$

und in das Aethylkarbonat $CO<^{OC_2H_5}_{OC_6H_3<^{C_3H_5}_{OCH_3}}$ übergeführt.

Diese Methode der Darstellung der Kohlensäureester wurde ausser auf die natürlich vorkommenden Substanzen auch auf die synthetischen Derivate des Pyrokatechins angewendet, um auf diese Weise die synthetischen Ersatzmittel des Guajakols, in denen statt der Methoxylgruppe höhere Alkylgruppen eingetreten sind, von ihren ätzenden Eigenschaften zu befreien.

So wurden dargestellt die Karbonate des Brenzkatechinmonoäthyläther, Brenzkatechinmonopropyläther, Brenzkatechinmonoisopropyläther, Brenzkatechinmonobutyläther, Brenzkatechinmonoisobutyläther, Brenzkatechinmonoamyläther, des Brenzkatechin selbst und schliesslich des Homobrenzkatechinmonomethyläther.

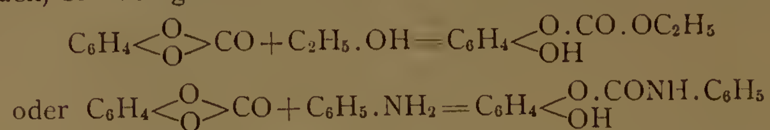
Der so gewonnene Kohlensäureäther des Brenzcatechin kann hinwiederum als Ausgangsmaterial zur Darstellung gemischter Verbindungen, welche neben Brenzkatechin einen zweiten wirksamen Körper enthalten, verwendet werden. Wenn man Brenzkatechinkarbonat



$$C_6H_4<^{O}_{O}>CO$$

mit Verbindungen, die alkoholische Hydroxylgruppen, primäre oder sekundäre Amidogruppe enthalten, in Reaktion bringt, findet eine Addition statt, ein Phenolhydroxyl des Brenzkatechin wird regenerirt

und der Rest der sich addirenden Verbindung wird an das Karboxyl gebunden, so dass gemischte Kohlensäureester entstehen z. B.



$$C_6H_4{<}{}^{O}_{O}{>}CO + C_2H_5.OH = C_6H_4{<}{}^{O.CO.OC_2H_5}_{OH}$$

$$\text{oder } C_6H_4{<}{}^{O}_{O}{>}CO + C_6H_5.NH_2 = C_6H_4{<}{}^{O.CONH.C_6H_5}_{OH}$$

Man kann nach diesem Verfahren erhalten: Brenzkatechinäthylkarbonat, Brenzkatechinamylkarbonat, Phenylkarbaminsäurebrenzkatechinester, Oxäthylphenylkarbaminsäurebrenzkatechinester, p-Phenylkarbonsäureesterkarbaminsäurebrenzkatechinester, Phenylhydrazid der Brenzkatechinkohlensäure, Diäthylaminderivat der Brenzkatechinkohlensäure, Piperidid der Brenzkatechinkohlensäure.

Lässt man auf Verbindungen, welche mehrere Amidogruppen enthalten, Brenzkatechinkarbonat einwirken, so gelingt es nicht nur ein Mol. des letzteren, sondern auch mehrere mit der Polyamidoverbindung zu kondensiren.

So kann man das Hydrazin der Brenzkatechinkohlensäure



$$H_2N-NH-COOC_6H_4.OH$$

und das Bishydrazid der Brenzkatechinkohlensäure





$$\begin{array}{l} HO.C_6H_4.O.CO.NH \\ \qquad\qquad\qquad\quad | \\ HO.C_6H_4.O.CO.NH \end{array}$$

ferner das Aethylendiamin der Brenzkatechinkohlensäure



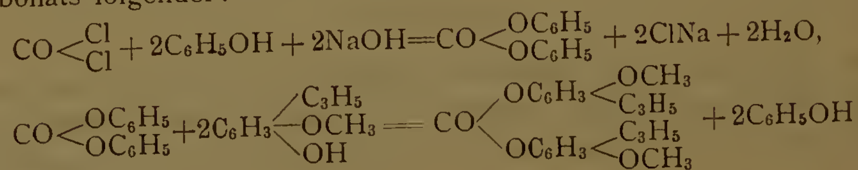


$$\begin{array}{l} CH_2.NH.COOC_6H_4.OH \\ | \\ CH_2.NH.COOC_6H_4.OH \end{array}$$

erhalten.

Bei der Darstellung von Karbonaten der Phenole ergiebt sich manchmal der Uebelstand, dass das Phosgen eine schädliche Einwirkung auf leicht veränderliche Stoffe, wie Isoeugenol oder Menthol zeigt. Man vermeidet diese Nebenwirkung des Phosgens, indem man zuerst Diäthylkarbonat $CO{<}{}^{OC_2H_5}_{OC_2H_5}$ oder noch besser Diphenylkarbonat $CO{<}{}^{OC_6H_5}_{OC_6H_5}$ darstellt und erst mit diesem diejenigen Phenole, deren Karbonate man darzustellen wünscht, behandelt, worauf sich das gewünschte Karbonat bildet und Aethylalkohol oder Phenol regenerirt wird.

Der Reaktionsverlauf ist nun bei der Darstellung des Isoeugenolkarbonats folgender:



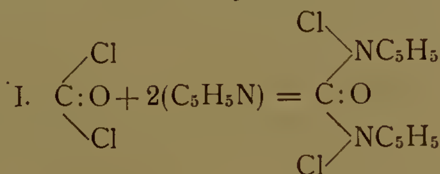
$$CO{<}{}^{Cl}_{Cl} + 2C_6H_5OH + 2NaOH = CO{<}{}^{OC_6H_5}_{OC_6H_5} + 2ClNa + 2H_2O,$$

$$CO{<}{}^{OC_6H_5}_{OC_6H_5} + 2C_6H_3{\lt}{}^{C_3H_5}_{\substack{OCH_3\\OH}} = CO{<}{}^{OC_6H_3{<}{}^{OCH_3}_{C_3H_5}}_{OC_6H_3{<}{}^{C_3H_5}_{OCH_3}} + 2C_6H_5OH$$

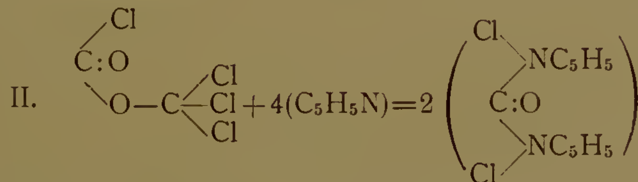
Eine weitere Modifikation bei der Darstellung der verschiedenen Phenolkarbonate war, dass man statt der direkten Wirkung von Phosgen und Alkali auf Phenole, die durch Einwirkung von Phosgen, Perchlormethylformiat oder Hexachlordimethylkarbonat auf Basen der Pyridinreihe erhältlichen Chlorkarbonyle auf Phenole einwirken lässt, wobei man den Alkalizusatz erspart.

Der Reaktionsverlauf ist folgender:

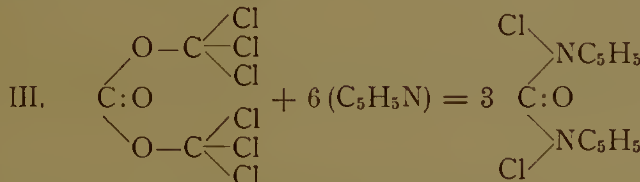
Man erhält aus Kohlenoxychlorid und Pyridin das Pyridinderivat



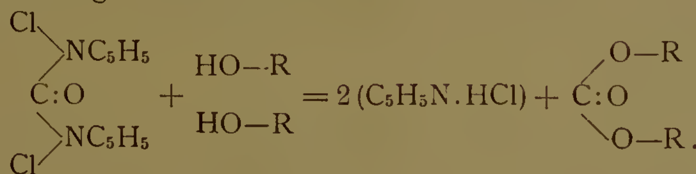
aus Perchlormethylformiat



aus Hexachlordimethylkarbonat



Mit Alkoholen, Phenolen und phenolartigen Körpern tritt Umsetzung nach folgendem Schema auf:



Der grosse Erfolg der Karbonate des Kreosots und Guajakols veranlasste die Darstellung von einer Reihe analoger Konkurrenzpräparate, bei denen die analoge Wirkung ganz selbstverständlich war und die dennoch als „neue Arzneimittel" auftraten.

So wurden dargestellt Kreosot- und Guajakolpräparate, deren Hydroxylgruppe durch Säureradikale verschlossen ist, wie beim Kreosot- und Guajakolkarbonat.

1. Phosphatol. Kreosotphosphit und der phosphorigsaure Guajakoläther.

Als Entschuldigung für die Einführung dieser analog den anderen Kreosot- und Guajakolpräparaten wirkenden Substanz mag dienen, dass man den phosphorigsauren Salzen eine günstige Beeinflussung der Tuberkulose zuschreibt. Ferner sind die Phosphite im Gegensatze zu den Karbonaten und Phosphaten des Guajakols in fetten Oelen löslich, was die Anwendung erleichtert. Bei Darstellung des Guajakolsphosphit wird Guajakol und die entsprechende Menge Natron in Alkohol suspendirt und langsam ein Molekül Phosphortrichlorid unter Kühlung zugesetzt. Hierauf wird zum Sieden erhitzt und der Alkohol abdestillirt. Man erhält so $P{<}\begin{smallmatrix}OC_6H_4OCH_3\\OC_6H_4OCH_3\\OC_6H_4OCH_3\end{smallmatrix}$ das Guajakolphosphit, welches sehr reich an Guajakol ist. Es ist ein krystallinisches Pulver.

2. Phosphorsäureguajacyläther $\left(C_6H_4{<}\begin{smallmatrix}OCH_3\\O\end{smallmatrix}\right)_3{=}PO$. Krystallpulver

Gemischte Schwefelsäureester mit je einem Alkylrest der fetten und aromatischen Reihe darzustellen, haben mit Rücksicht auf das Guajakol die Farbenfabriken Elberfeld vorgeschlagen. Man erhält stabile Verbindungen, wenn man z. B. Aethylschwefelsäurechlorid in eine alkalische Guajakollösung einfliessen lässt. Der so erhaltene Schwefelsäureguajacyläthylester $SO_2{<}\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\OC_6H_4OCH_3\end{smallmatrix}$ ist flüssig. An Stelle des Guajakols kann man Eugenol oder Isoeugenol resp. andere Phenole nehmen, an Stelle des Aethylschwefelsäurechlorids Methyl-, Butyl-, Amylschwefelsäurechlorid.

Diese Körper haben angeblich lokalanästhetische Wirkungen, wobei sie aber lokal reizend wirken und eine sedative Wirkung. Die Eigenschaften sollen wesentlich von denen des Guajakols und Eugenols abweichen, was wohl nicht gut möglich ist. Praktische Verwendung haben sie nicht gefunden.

Weiter werden in dieser Reihe dargestellt Schwefelsäureguajacylmethyl- bezw. isobutylester, dann $SO_2{<}\begin{smallmatrix}OC_2H_5\\OC_6H_3(CH_3)(OCH_3)\end{smallmatrix}$ Aethylschwefelsäurekreosolester und die analogen Verbindungen des Resorcinmonomethyläther, Hydrochinonmonomethyläther, Acetyl-p-amidophenol, o-Nitrophenol, Salicylamid.

3. Oleokreosot und Oleoguajakol. Verbindungen des Kreosots und Guajakols mit Oelsäure.

Die Darstellung geschieht, indem man Oelsäure und Kreosot, resp. Guajakol im Verhältniss der Molekulargewichte mit Phosphortrichlorid allmälig auf 135° erhitzt und nach Beendigung der Reaktion den ge-

bildeten Aether $CH_3O.C_6H_4.OCO.CH=(CH_2)_{14}.CH_3$ mit Wasser und Sodalösung wäscht. Das Produkt ist flüssig und unlöslich im Wasser.

In gleicher Weise wird statt Oelsäure Palmitin- oder Stearinsäure zweckmässig verwendet. Auch diese Produkte sind ölig. In dieser Reihe wurden noch folgende Derivate dargestellt:

caprylsaures	Guajakol,	Kreosol und	Kreosot
caprinsaures	"	"	"
laurinsaures	"	"	"
myristinsaures	"	"	"
palmitinsaures	"	"	"
arachinsaures	"	"	"
cerotinsaures	"	"	"
ricinolsaures	"	"	"
leinölsaures	"	"	"
erukasaures	"	"	"
capronsaures	"	"	"
sebacinsaures	"	"	"

4. Kreosot- und Guajakolisovaleriansäureester, ölige Flüssigkeit.

5. Tanosal ist der Gerbsäurekreosotester. Amorphe, sehr hygroskopische Substanz, die vor den bis nun angeführten Kreosotderivaten den Vorzug hat, in Wasser löslich zu sein und eine zweite wirksame Komponente, die Gerbsäure, abzuspalten. Die sonstigen Nachtheile, insbesonders seine unangenehme Hygroskopicität, wiegen jedoch die angeführten Vortheile dieses Präparates nicht auf.

6. Styrakol ist Zimmtsäure-Guajakoläther



$$C_6H_5.CH:CH_2CO.O.C_6H_4.OCH_3$$

Landerer hat bei Tuberkulose warm die intravenöse Behandlung mit Zimmtsäure empfohlen. Dieses Präparat soll nun beide wirksamen Komponenten in esterartiger nicht ätzender Bindung vereinigen.

Die Darstellung geschieht durch Einwirkung von Zimmtsäurechlorid auf Guajakol oder Zimmtsäureanhydrid auf Guajakol oder nach der Nencki'schen Salolsynthese durch Erhitzen der beiden Komponenten mit Phosphorpentachlorid, Phosphoroxychlorid, Phosgengas etc.

7. Benzosol ist Guajakolbenzoat $C_6H_5.CO.O.C_6H_4.OCH_3$. Wird dargestellt durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Guajakolkalium.

Um die aromatischen Guajakolester leichter spaltbar zu machen, wurde vorgeschlagen, in den eintretenden Benzoylrest eine Amidogruppe in der Parastellung einzuführen und diese zu acetyliren. Man lässt p-Nitrobenzoesäurechlorid auf Guajakol- oder Eugenolkalium einwirken,

reducirt die Verbindung und acetylirt sie mit Essigsäureanhydrid. So erhält man p-Acetamidobenzoylguajakol



$$CH_3.CO.NH.C_6H_5.CO.O.C_6H_4.OCH_3,$$

p-Acetamidobenzoyleugenol.

Statt der Benzoesäure wurde auch die Benzolsulfosäure $C_6H_5.SO_3H$ zur Esterbildung vorgeschlagen. Man lässt auf die Alkali- oder Erdalkalisalze des Guajakols, Eugenols oder Vanillins Benzolsulfochlorid einwirken. Die erhaltenen Benzolsulfoäther sind dicke Oele.

8. Guajakolsalicylat $OH.C_6H_4.CO.O.C_6H_4.OCH_3$.

In jüngster Zeit haben Einhorn und Hütz unter dem Namen Gujasanol ein Guajakolderivat empfohlen, welches den Vorzug der Wasserlöslichkeit hat, hingegen aber salzig und bitter schmeckt. Es ist dies das salzsaure Salz des Diäthylglykokollguajakols

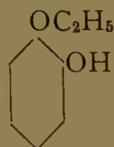


$$C_6H_4{<}^{OCH_3}_{O.CO.CH_2.N(C_2H_5)_2.HCl}$$

Dieser Körper wird erhalten, wenn man auf die Chloracetylverbindungen der Phenole substituirte Ammoniake einwirken lässt. Im Darme wird Guajakol unter bekannten Umständen regenerirt.

Ebenso kann man darstellen: Disobutylglykokollguajakol, Diäthylglykokollkresol, Diäthylglykokollphenol, Diäthylglykokoll-o-Kresol, Diäthylglykokoll-m-Kresol, Diäthylglykokoll-p-Kresol.

Ebenso wurden vom Guaethol (Brenzkatechinmonoäthyläther)

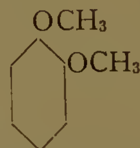


die Ester der Phosphorsäure, Buttersäure, Isovaleriansäure, Benzoesäure und Salicylsäure in analoger Weise und in gleicher Absicht wie beim Guajakol dargestellt.

Die Monoalkyläther des Brenzkatechin wurden zu gleichem Zwecke auch mittelst Phosphoroxychlorid mit Kamphersäure verestert.

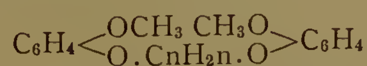
Kreosot und Guajakolpräparate, deren OH-Gruppe durch Alkylradikale verdeckt ist.

Veratrol



ist wenig wirksam, da die Regeneration von Guajakol aus dieser Verbindung fast unmöglich erscheint.

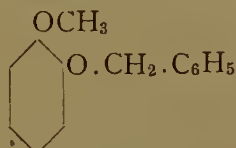
Dasselbe gilt von den Guajakolalkylenäthern, welche durch Einwirkung von Halogenalkylenen auf Guajakol entstehen, wobei zwei Moleküle Guajakol mit einem Molekül Alkylenhalogen zusammentreten



$$C_6H_4 < {OCH_3 \atop O.C_nH_{2n}.O} {CH_3O \atop } > C_6H_4$$

Diese Aether, von denen der Guajakolmethylenäther einen intensiven Vanillegeruch besitzt, sind wasserunlöslich.

Brenzcain ist der Guajakolbenzyläther.



Ueber seine praktische Verwerthbarkeit liegen wenig Nachrichten vor.

Da die Glycerinäther der Phenole, die Endemannn dargestellt, sich den übrigen Alkyläthern gegenüber durch ihre Wasserlöslichkeit auszeichnen, wurde auch der Glycerinäther des Guajakols dargestellt, Gujamar genannt. Man erhält ihn durch Einwirkung von Monochlorhydrin auf Guajakolalkali oder durch Behandlung von Guajakol und Glycerin mit wasserentziehenden Mitteln unter Druck.



Guajamar $C_6H_4 < {O.C_3H_7O_2 \atop OCH_3}$

Guajamar ist ein wasserlösliches festes Pulver von bitterem aromatischem Geschmack. Die Spaltung dieses Aethers scheint auf der Einwirkung von Mikroorganismen des Darmes daselbst zu beruhen.

Ebenso lassen sich wie Glycerinphenoläther, auch Glycerinäther der Ester von aromatischen Oxysäuren, wie Gaultheriaöl



$$C_3H_7O_2.O.C_6H_4.COO.CH_3$$

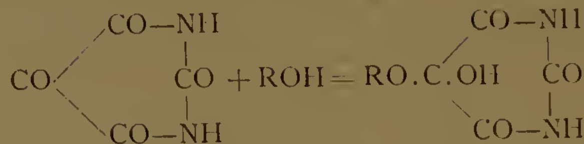
darstellen. Auch diese sind in Wasser ein wenig löslich und von bitterem Geschmacke.

Jedenfalls hat dieses wasserlösliche Guajakolpräparat, das Guajamar, trotz dieses seines scheinbaren Vorzugs der Wasserlöslichkeit, anderseits den grossen Nachtheil des bitteren Geschmackes.

Weitere wasserlösliche Guajakolderivate mit verdecktem Hydroxyl.

Hingegen erhält man wasserlösliche, geschmacklose Derivate des Guajakols, wie auch der andern Phenole, indem man bei Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Salzsäure, Schwefelsäure, Chlorzink etc., Alloxan auf Phenole einwirken lässt.

Die Reaktion vollzieht sich nach folgender Gleichung:



Es wurden aus dieser Reihe dargestellt: Alloxan-Phenol, Alloxan-m-Kreosol, Alloxan-p-Kreosol, Alloxan-Guajakol, Alloxan-Brenzcatechin, Alloxan-Resorcin, Alloxan-Hydrochinon, Alloxan-Pyrogallol, Alloxan-α-Naphtol.

Die Produkte dieser Reaktion sind aber bis nun therapeutisch nicht verwerthet worden.

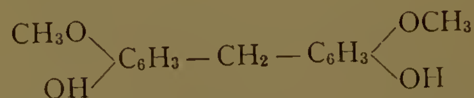
Guajaperol, wie der Phantasiename für Piperidin-Guajakol (Additionsprodukt) lautet, ist $C_5H_{11}N.(C_7H_8O_2)_2$, wurde dargestellt um gleichzeitig mit der Guajakolwirkung die herz- und gefässtonisirende Wirkung des Piperidins zu erhalten.

Piperidin wird zu diesem Zwecke mit Guajakol zusammengebracht und wegen der eintretenden Reaktionswärme gekühlt; es wird dann die Reaktionsmasse fest. Piperidin geht aber nicht mit allen Phenolen Verbindungen ein. Resorcin giebt keine Piperidinverbindung, während Hydrochinon und Brenzkatechin krystallisirte Piperidinverbindungen geben. Es verbindet sich mit o- und p-Nitrophenol, aber weder mit m-Nitrophenol, noch mit α- und β-Nitrophenol, obwohl es mit Dinitro-α-naphtol (1:2:4) eine Verbindung bildet. Das Entstehen der Verbindungen lässt sich nicht in eine bestimmte Regel kleiden. So z. B. verbindet sich 1 Mol. Piperidin mit 1 Mol. Hydrochinon, 2 Mol. Pyrokatechin, 2 Mol. Guajakol, 1 Mol. o- und p-Nitrophenol, 1 Mol. Pyrogallol.

Guajakolderivate mit offenem Hydroxyl kombinirt mit anderen wirksamen Substanzen.

Das Kondensationsprodukt aus Formaldehyd und Kreosot, Kreosoform genannt, wurde hauptsächlich als inneres Antisepticum empfohlen.

Bei der Kondensation von Formaldehyd mit Guajakol durch Salzsäure entsteht nach Brissonet unter Austritt von Wasser ein Körper der Formel



$$\begin{matrix}CH_3O \\ OH\end{matrix}\!\!>C_6H_3-CH_2-C_6H_3<\!\!\begin{matrix}OCH_3 \\ OH\end{matrix}$$

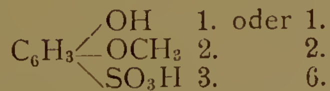
Guajaform genannt. Dieser soll nicht ätzend wirken. Entweder ist diese Angabe oder die angegebene Formel unrichtig, da ja die Aetzwirkung des Guajakols vom offenen Hydroxyl abhängt. Unter Zuhilfe-

nahme von Tannin erhält man aus Kreosoform Tannokreosoform, aus Guajaform Tannoguajaform, Substanzen mit drei wirksamenn Komponenten.

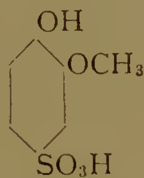
Guajakolpräparate, aus denen Guajakol nicht regenerirt wird.

Selbstredend wurde auch beim Guajakol der Versuch unternommen diese Substanz durch Sulfuriren wasserlöslich zu machen. Es ist überflüssig wiederholt auf die Abschwächung, resp. Vernichtung der Wirkung durch Einführung einer Säuregruppe hinzuweisen. Wirksam bleiben die Guajakolsulfosäuren nur aus dem Grunde, wenn auch wesentlich schwächer wie Guajakol, resp. deren Ester, weil die OH-Gruppe des Guajakols erhalten bleibt, aber man muss weit grössere Dosen verabreichen, um überhaupt eine Wirkung zu erzielen, was bei unsicherer Wirkung die Therapie ungemein vertheuert.

Durch Vermischen von äquimolekularen Mengen von Guajakol und Schwefelsäure und Erwärmen auf 70—80° C. erhält man die Orthoguajakolsulfosäure



Sulfurirt man hingegen bei 140—150° C., so erhält man die Paraguajakolsulfosäure.



Die p-Guajakolsulfosäure erhält man krystallisirt, wenn man auf p-Bromguajakol saure oder neutrale schwefligsaure Salze in einem geeigneten Verdünnungsmittel unter Druck einwirken lässt.

Während die Salze der leicht löslichen Orthoguajakolsulfosäure therapeutische Anwendung finden, sind die Salze, sowie die freie Paraguajakolsäure therapeutisch nicht anwendbar, da sie üble Einwirkungen auf den Magen haben.

Das Kaliumsalz der Orthoguajakolsulfosäure ist bittersüss, leicht löslich und kommt unter dem Namen Thiokol in den Handel.

Guajacyl ist guajakolsulfosaures Calcium, welches wie Guajakol wirken soll.

Wie aus dem Guajakol selbst, so wurden auch aus aliphatischen Kreosot- und Guajakolestern Sulfosäuren dargestellt, indem man diese mit etwas überschüssiger Schwefelsäure schüttelt, ohne die Temperatur

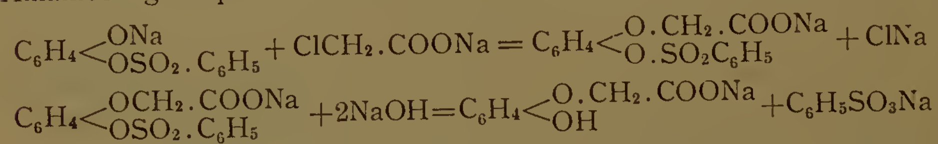
höher als 150° steigen zu lassen. So wurden die Sulfosäuren des Isovalerylguajakol, Isovalerylkreosot, Kreosotal (Kreosotkarbonat), Acetguajakol, Formylkreosot gewonnen. (Formylkreosot bildet sich, wenn man konc. Ameisensäure mit Kreosot in molekularem Wege 8 Stunden am Rückflusskühler erhitzt und dann mit Lauge behandelt.)

Die therapeutische Anwendung der verschiedenen Holztheere, die ja ungemein phenolreich sind, sich aber durch üblen Geruch und Wasserunlöslichkeit mancherlei Anwendung entziehen, suchte die Firma Knoll ebenfalls durch Sulfurirung zu ermöglichen.

Man lässt Holztheer und konc. Schwefelsäure zusammenfliessen, erhält das Gemisch bei 100° und trägt das Reaktionsprodukt in Wasser ein, wobei es sich pulverförmig ausscheidet. Die so entstandenen Sulfosäuren geben wasserlösliche Salze. Der anhaftende Geruch kann noch durch Destillation mit Wasserdampf entfernt werden.

Ebenfalls ein Präparat, aus dem Guajakol im Organismus nicht regenerirt wird, ist ein Brenzkatechinderivat, das brenzkatechinmonacetsaure Natron, $C_6H_4<{}^{OCH_2COOH}_{OH}$ gewonnen durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf Brenzkatechin bei Gegenwart von einem Alkali, Guajacetin genannt.

Die Brenzkatechinmonoacetsäure entsteht ferner, wenn man ein Alkalisalz eines Säureesters des Brenzkatechins z. B. Monobenzolsulfonbrenzkatechinnatrium mit chloressigsaurem Natrium behandelt und dann aus dem erhaltenen Produkt die Benzolsulfosäure durch Erhitzen mit Alkalilösung abspaltet. Die Reaktion erfolgt folgendermassen:



$$C_6H_4<{}^{ONa}_{OSO_2.C_6H_5} + ClCH_2.COONa = C_6H_4<{}^{O.CH_2.COONa}_{O.SO_2C_6H_5} + ClNa$$

$$C_6H_4<{}^{OCH_2.COONa}_{OSO_2.C_6H_5} + 2NaOH = C_6H_4<{}^{O.CH_2.COONa}_{OH} + C_6H_5SO_3Na$$

Ferner entsteht sie durch Abspaltung einer Glykolgruppe aus der Brenzkatechindiacetsäure, indem man deren Natriumsalz mit Wasser oder einem Molekül Alkali unter Druck auf 160—170° erhitzt. Die Brenzkatechindiacetsäure erhält man durch Einwirkung von zwei Molekülen Chloressigsäure auf ein Molekül Brenzcatechin.

Man erhält sie auch indem man über Guajakooxacetsäure Bromwasserstoffsäure leitet oder sie mit konc. Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 100° C erwärmt. Ebenso kann man von der Eugenoxacetsäure ausgehend zu der Propyloxyphenoxacetsäure gelangen.

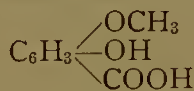
Das Guajacetin ist fast geschmacklos und in Wasser löslich. Die unangenehmen Nebenerscheinungen vom Magendarmkanal, sowie Kopf-

schmerz und Schwindel, die dem Gebrauche des Guajacetins folgen, treten häufig auch bei Verwendung des Kreosots und Guajakols auf.

Naturgemäss ist das Guajacetin kein Guajakol-, sondern ein Brenzkatechinderivat; da es analoge therapeutische Anwendung wie Kreosot und Guajakol und mit ähnlichem Erfolg findet, so muss man annehmen, dass nicht nur das Guajakol, sondern auch das Brenzkatechin als Ausgangssubstanz zur Darstellung gleichwerthiger Kreosotersatzmittel dienen kann.

In gleicher Absicht wurden von Cutolo & Auwers und Haymann die Guajakoloxacetsäure dargestellt.

Die schwer lösliche Guajakolkarbonsäure



wirkt antiseptisch, zeigt aber vor dem Guajakol keine verwerthbaren Vorzüge.

Interessant ist noch folgende Kombination, welche auch keine praktische Verwendung gefunden. Es ist dies die Darstellung von Alphoxylessigsäurealphylestern und deren Homologen. Diese Körper spalten sich angeblich im Darme in zwei Moleküle Phenol, was wohl höchst unwahrscheinlich und wohl auch unrichtig ist. Man stellt sie dar durch Kondensation von Phenoxylessigsäuren mit den Phenolen bei Gegenwart eines Kondensationsmittels. Es können als Ausgangssäuren dienen: Phenoxylessigsäure, Naphtoxylessigsäure etc.

Dargestellt wurden in dieser Gruppe: Phenoxylessigsäurephenylester, Phenoxylessigsäureguajacylester, o-Kresoxylessigsäure-o-Kresylester, o-Kresoxylessigsäureguajacylester, m-Kresoxylessigsäure-m-kresylester, m-Kresoxylessigsäureguajacylester, p-Kresoxylessigsäureguajacylester, β-Naphtoxylessigsäure-m-kresylester.

Es muss aber trotz der massenhaften Anwendung der Kreosotpräparate entschieden in Abrede gestellt werden, dass noch irgend ein Bedürfniss nach einem neuen Präparat mit Kreosotwirkung besteht.

Als billiges Ersatzmittel des Kreosots und Guajakols wurde ohne wesentlichen Eingang zu finden, das Solveol empfohlen. Es ist dies ein Gemenge der im Wasser unlöslichen isomeren drei Kresole in parakresotinsaurem Natrium klar gelöst. Von den drei isomeren Kresotinsäuren ist nur die Parakresotinsäure allein, welche mit Nutzen therapeutisch zu verwenden ist. Die wasserunlöslichen Kresole lösen sich, wie in Seifenlösungen, ebenso in kresotinsaurem und salicylsaurem

Natron. Die interne Anwendung der Kresole giebt analoge Resultate, wie die Kreosotbehandlung ohne Vorzüge zu besitzen.

Landerer hat in einer Reihe von Versuchen auf die Erfolge der Zimmtsäurebehandlung bei Tuberkulose hingewiesen. Leider hat die Zimmtsäure $C_6H_5.CH=CH.COOH$, deren starke Wirkung wohl auf die doppelte Bindung zurückzuführen ist, den Nachtheil, dass man sie intravenös injiciren muss. Sie macht starke Leukocytose, indem sie positiv chemotaktisch und auch entzündungserregend wirkt.

Ihre Verwendung als Guajakolester wurde oben erwähnt.

Auch in Verbindung mit Kresol als Cinnamylmetrakresolester, Hetokresol genannt, wird sie als in Wasser unlösliches Streupulver für abgeschabte tuberkulöse Wunden verwendet.

Die Zimmtsäureester des Phenols, p-Kresols, des o-Kresols und des Guajakols haben sich als werthlos erwiesen, insbesonders für antiseptische Zwecke (Streupulver), da sie starke lokale Reizungen und Entzündungen hervorrufen. Der m-Kresolzimmtsäureester ist hingegen ungiftig. Er wird durch Kondensation von m-Kresol mit Zimmtsäure in Toluollösung durch Phosphoroxychlorid bei 110—120° erhalten.

Ferner wurden auch Derivate des m-Kresols mit Zimmtsäure kondensirt, in welcher ein Kernwasserstoff durch Alkyl oder Oxyalkyl ersetzt ist. Diese Ester haben eine höhere baktericide Wirkung und leiden nicht beim Sterilisiren. So wurden dargestellt Zimmtsäureester des p-Methoxy-m-Kresol und des Thymol.

* * *

Zwei Absichten liegen der Darstellung der zahlreichen Abkömmlinge des Kreosots und Guajakols zu Grunde. Die empirisch festgestellte günstige Beeinflussung tuberkulöser Processe durch die Anwendung des Kreosots und des einen wirksamen Bestandtheiles, des Guajakols, zeitigte eine ausgebreitete Anwendung dieser Präparate, denen nur die Giftigkeit, welche zum Theile durch Aetzwirkung bedingt war, der schlechte Geschmack und die Wasserunlöslichkeit hindernd im Wege standen.

Die Giftigkeit und Aetzwirkung zu vermeiden, indem man zugleich geschmacklose Derivate meist nach dem Salolprincipe darstellte, war der Endzweck der Darstellung der einen Reihe von Derivaten, denen aber der Mehrzahl nach der Nachtheil des Kreosots und Guajakols, die Wasserunlöslichkeit, anhaftete.

Die Wasserlöslichkeit zu erzielen, war die andere Absicht, welcher aber die Geschmackskorrektur oft zum Opfer fiel, da die so dargestell-

ten Substanzen einen bitteren Geschmack zeigten und eine wesentliche Abschwächung der Wirkung im Falle des Sulfurirens unvermeidlich war.

Es gebührt daher in dieser Gruppe den durch Veresterung des Hydroxyls gewonnenen Körpern unbestreitbar der Vorrang in der therapeutischen Anwendung.

Wir wollen noch bemerken, dass leider von den im Kreosot enthaltenen wirksamen Bestandtheilen nur das Guajakol in reinem Zustande Verbreitung gefunden, während das weniger giftige Kreosol, welches wohl analoge oder noch intensivere Wirkungen zeigen muss, bis nun keine Beachtung gefunden.

Dem Guajakol kommen neben seinen antituberkulösen und anästhetischen Wirkungen auch erhebliche antiseptische Wirkungen zu, die besonders bei seiner geringen Giftigkeit seine Verwendung als Darmantisepticum zur Herabminderung der Fäulnissprocesse im Darm ermöglichen. Zu gleichem Zwecke werden die analog wirkenden Substanzen, Menthol, Eugenol, Isoeugenol, Euokalyptol empfohlen, ebenso gegen Phthise, wie zur Darmdesinfektion. Aus diesem Grunde wurden auch die angeführten Substanzen in geschmacklose und nicht ätzende umgewandelt, nach Verfahren, die beim Guajakol ausführlich behandelt wurden.

Zu erwähnen sind von diesen Versuchen noch folgende:

Wenn man aus Eugenolnatrium und Monochloressigsäure Eugenolessigsäure darstellt, diese in den Aethyläther überführt und letztere in alkoholischer Lösung mit alkoholischem Ammoniak in das Amid überführt, erhält man eine anästhetisch und antiseptisch wirkende Substanz, das Eugenolacetamid (S. Cocain).

Vom Menthol wurde eine antiseptisch wirkende Verbindung mit Formaldehyd dargestellt. (S. d.) Man schmilzt Menthol mit Trioxymethylen oder man leitet Formaldehydgas in geschmolzenes Menthol; auf letztere Weise kann man Substanzen, die bis 12% Formaldehyd enthalten, gewinnen.

Eukalyptol kann man mit α- oder β-Naphtol verbinden, wenn man äquimolekulare Mengen der beiden Substanzen zusammenschmilzt.

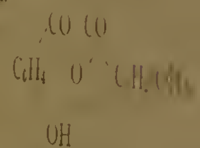
Tannin, Gallussäure und deren Derivate.

Das Tannin zeichnet sich durch seine adstringirende Wirkung sowie durch seine styptische bei äusserst geringer Giftigkeit besonders aus. Diese beiden Wirkungen scheinen im Darmkanale mit einander im Zusammen-

hange zu stehen, da die Unterdrückung der Schleimabsonderung von Seiten der Schleimhäute wohl auf der adstringirenden Wirkung der Gerbsäure beruht. Ob sich durch Verfüttern von Gerbsäure auch Wirkungen innerhalb des Organismus ausserhalb des Darmkanales, die auf Gerbsäure zu beziehen wären, auslösen lassen, darüber lässt sich gegenwärtig noch nichts Bestimmtes aussagen, da es sehr fraglich ist, ob überhaupt unveränderte Gerbsäure nach Verfüttern derselben, oder eines der Gerbsäurepräparate, im Harne erscheint. Rost z. B. leugnet die adstringirende Fernwirkung des Tannins und seiner Derivate völlig. Bei ihrer Anwendung auf Schleimhäute, insbesonders die des Darmkanales, erwies es sich aber von Wichtigkeit, die Gerbsäure erst am Orte, wo deren Wirkung ausgelöst werden soll, zur Entstehung zu bringen, denn die im Wasser leicht lösliche Gerbsäure hat einen unangenehmen zusammenziehenden Geschmack und kann auf Schleimhäuten auch Reizerscheinung und Aetzwirkung hervorrufen. Es erschien daher von Vortheil, aus dem Tannin Präparate darzustellen, welche im Wasser unlöslich, erst durch langsame Zersetzung unter bestimmten Umständen, hauptsächlich durch den alkalischen Darmsaft, die wirksame Komponente abspalten, so Mund- und Magenschleimhaut unbelästigt lassen. Hierbei war es von grossem Vortheil, dass die Gerbsäure im Gegensatze zu den meisten antiseptisch wirkenden Säuren auch als Alkalisalz ihre eigenthümliche Wirkung entfaltet. Bei Synthesen dieser Art war die Möglichkeit geboten, die Gerbsäure mit andern, ähnlich wirkenden Stoffen in Verbindung zu bringen, insbesonders um von beiden wasserunlösliche, als Streupulver verwendbare Produkte zu erhalten. Während es nicht angeht, freie Gerbsäure, welche allzu stark reizend wirken würde, auf Wunden zu streuen, eignen sich solche Produkte der Gerbsäure und der ihr nahestehenden Gallussäure sehr gut für diese Zwecke. Es tritt noch der Umstand hinzu, dass die Anwendung des Tannins als Antihydroticum wegen seiner stark färbenden Eigenschaften sehr unangenehm ist, eine Eigenschaft, die den Derivaten meist nicht mehr zukommt.

Eines der ersten Präparate dieser Art war das Tannigen, von Hans Meyer dargestellt.

Es war dies die erste Verbindung mit der Absicht dargestellt, dass sie den Magen ungelöst passire und erst im Darme unter Rückbildung von Tannin zersetzt werde. Man kann vom Tannin, sowie von der α- oder β-Digallussäure zu alkalilöslichen Acetylderivaten gelangen. Es wird z. B. trockenes Tannin mit der halben Gewichtsmenge Eisessig und der gleichen Gewichtsmenge Essigsäure-Anhydrid

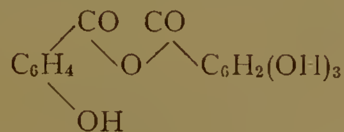


erwärmt und nach der Lösung das Reaktionsprodukt in Wasser eingegossen, wobei man dann ein Gemenge von Monoacetyl- und Diacetyl-Verbindungen bekommt. Je mehr Essigsäureanhydrid zugesetzt wird, desto reicher wird das entstehende Pulver an Acetylgruppen. Statt des Anhydrids kann man Acetylchlorid oder Essigsäure unter Zusatz von Kondensationsmitteln in Anwendung bringen. Das erhaltene Produkt ist geruch- und geschmacklos, in Wasser unlöslich, in Alkali hingegen löslich und durch Säuren fällbar.

Würde man höhere Acetylderivate, als mit zwei Acetyl-Gruppen darstellen, etwa die Penta-Acetyl-Verbindung, so würde man zu ganz unwirksamen Körpern gelangen, da diese Säurederivate in verdünnten Alkalien, also auch im Darmsaft unlöslich sind und daher im Organismus nicht unter Regenerirung des wirksamen Bestandtheiles gespalten werden. Statt der Acetylgruppe kann man auch Benzoylgruppen einführen und man erhält angeblich noch wirksamere Derivate. Doch darf man nur ein bis zwei Benzoylgruppen einführen, da man sonst wie bei den Acetylderivaten zu alkaliunlöslichen Produkten gelangt.

Statt der Mono- und Dibenzoylderivate des Tannins, wurde auch die nach der Baumann-Schotten-Methode dargestellte krystallisirte Tribenzoyl-Gallussäure, welche sich ebenfalls in Alkalien löst und unter Einwirkung von Pankreasfermenten in die Komponenten gespalten wird, empfohlen. Eine praktische Verwendung hat sie jedoch nicht gefunden.

Ebensowenig praktische Verwendung hat ein Kondensationsprodukt der Salicylsäure und Gallussäure gefunden, welches durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein molekulares Gemenge von Salicylsäure und Gallussäure entsteht und dem nach Döbner die folgende Strukturformel zukommen soll.

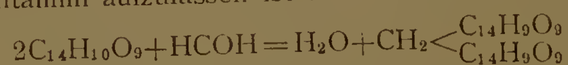


Im Gegensatze zu den bis nun erwähnten Tanninderivaten zeigt dieses keine Löslichkeit in kohlensauren Alkalien.

Dem Tannigen kann man nur nachsagen, dass es den Nachtheil hat, schon bei Körperwärme in feuchtem Zustande eine klebrige Beschaffenheit zu haben.

Die eigenthümlich härtenden Eigenschaften des Formaldehyds, welcher aber auf Schleimhäute in grösseren Mengen reizend wirkt, haben Veranlassung gegeben, Tannin mit Formaldehyd zu kondensiren. Viel mehr als diese therapeutische Erwägung muss der naheliegende

Gedanke massgebend gewesen sein, dass man ja aus einer so hydroxylreichen Verbindung, wie die Gerbsäure, durch Einwirkung von Formaldehyd ein wasserunlösliches Methylenderivat erhalten muss. Dieses Kondensationsprodukt von Formaldehyd und Tannin, Tannoform genannt, ist nach Mering ein geruch- und geschmackloses, in Wasser und sauren Flüssigkeiten unlösliches, in Alkali lösliches Pulver, welches neben den Wirkungen des Tannins, wenn auch im minderen Grade die dem Formaldehyd eigenen antiseptischen, härtenden und trocknenden Eigenschaften entfaltet. Behufs Darstellung dieser Substanz, welche als Methylenditannin aufzufassen ist und sich nach der Gleichung



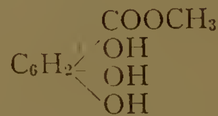
$$2C_{14}H_{10}O_9 + HCOH = H_2O + CH_2 < \begin{matrix} C_{14}H_9O_9 \\ C_{14}H_9O_9 \end{matrix}$$

bildet, werden Tannin und die doppelte Menge 30%iges Formaldehyd zusammengebracht und so lange koncentrirte Salzsäure hinzugefügt, als noch ein Niederschlag entsteht.

Statt des Tannins kann man auch andere Gerbstoffe zu gleichem Zwecke verwenden, so die Gerbstoffe des Myrobalanen, Quebrachoholz, Ratanhia, Eichenrinde, Fichtenrinde, Wallnuss, Catechu. Die Darstellung und das Endprodukt sind mit dem Tannoform aus Tannin ziemlich identisch.

Statt der Kondensation mit koncentrirter Salzsäure kann man auch zu dem gleichen Methylenderivat gelangen, wenn man Gerbstoffe mit Paraformaldehyd oder einer 40%ige Formaldehydlösung unter Druck mehrere Stunden auf 100° erhitzt.

Während die bis nun besprochenen Derivate auf der Festlegung der Hydroxylgruppen im Tannin und in der Gallussäure beruhen, wurde bei den nunmehr zu besprechenden der Versuch gemacht, die Karboxylgruppe festzulegen. Ein Präparat dieser Art ist das Gallicin, der Methyläther der Gallussäure



$$C_6H_2 \begin{cases} COOCH_3 \\ OH \\ OH \\ OH \end{cases}$$

Dieser Aether wurde eine kurze Zeit als Augenstreupulver verwendet, er verursacht aber Brennen beim Einstreuen, weshalb von seiner Anwendung abgesehen werden musste.

Den entschieden einfachsten Weg, um zu einem unlöslichen und erst im Darm spaltbaren Tanninderivat zu gelangen, schlug Gottlieb ein, indem er eine in Wasser unlösliche Eiweissverbindung des Tannins darstellte, Tannalbin genannt. Selbstverständlich ist das Produkt dieser Art nur für die interne Verwendung als Darmadstringens verwerthbar.

Schon vor Gottlieb hatte Lewin 1882 ein Tanninum albuminatum dargestellt und empfohlen, welches nach seiner Angabe besser wie Tannin schmeckt und den Magen nicht belästigt.

Während frisch gefällte Gerbsäure-Eiweissverbindungen vom Magensaft rasch verdaut werden, kann man durch 6—10stündiges Erhitzen auf 110° ein Tannineiweisspräparat so verändern, dass es vom Magensafte nicht mehr angegriffen wird. Hingegen wird aus diesem Präparat im Darme leicht Tanninalkali gebildet. Zur Darstellung dieser Verbindung wird Eiweiss in Wasser gelöst und mit der doppelten Gewichtsmenge Gerbsäure gefällt. Der abgepresste Niederschlag wird in der angegebenen Weise getrocknet. Von anderer Seite wurde versucht, ganz analog wirkende Präparate darzustellen und auch mit analogen Eigenschaften, indem anstatt des Eiweisses entweder Casein oder Gelatin verwendet wurde. Das Tanninleimpräparat wurde Tannokol genannt. Es ist klar, dass alle diese Präparate etwas durchaus Identisches sind.

Von zwei Seiten wurde versucht, statt des Tannins allein, gleichzeitig Tannin und Formaldehyd in die Verbindung zu bringen. Es wird das oben erwähnte Tannoform in alkoholischer oder alkalischer Lösung mit Lösungen von Eiweisskörpern behandelt, mit oder ohne Neutralisation. Das ausfallende Produkt wird, wie bei der Darstellung des Tannalbins, getrocknet.

Von anderer Seite wurde ebenfalls ein Tanninformaldehyd-Eiweisspräparat dargestellt, welches wohl nicht ganz identisch mit dem eben erwähnten ist. Hierbei wird Eiweiss mit einer Gerbsäurelösung gefällt und das Präcipitat mit Formaldehydlösung erwärmt und das Reaktionsprodukt filtrirt, gepresst und getrocknet.

Bis nun wurden diese kombinirten Präparate therapeutisch nicht in Anwendung gezogen.

Statt des Formaldehyds wurde Tannin auch, um zu einer geschmacklosen und unlöslichen Verbindung zu gelangen, mit Hexamethylentetramin in Verbindung gebracht. Dem Hexamethylentetramin kommen antiseptische und sonstige Eigenschaften, wenn auch in viel geringerem Grade, wie seiner Muttersubstanz, dem Formaldehyd zu. Die Darstellung geschieht in der Weise, dass man entweder ein Molekül Hexamethylentetramin mit drei Molekülen Gerbsäure fällt oder mit sechs Molekülen. Diese Niederschläge sind noch in Wasser löslich und haben einen adstringirenden Geschmack. Erhitzt man sie jedoch mit einer Flüssigkeit oder mit wenig Wasser auf dem Wasserbade, so verlieren sie ihren adstringirenden Geschmack und werden wasserunlöslich.

Wie erwähnt, geben aromatische Aldehyde mit Proteinstoffen Kondensationsprodukte, denen antiseptische Eigenschaften zukommen. Man lässt hierbei auf ein Protein, wie Eiweiss, Albumose, Pepton u. dgl. einen aromatischen Aldehyd, z. B. Benzaldehyd, Salicylaldehyd, Resorcylaldehyd u. s. f. einwirken. Diese Produkte werden dann mit Gerbsäure behandelt, um zu Tanninaldehydproteinverbindungen zu gelangen. Es wird z. B. eine Lösung von Eiereiweiss mit Salicylaldehyd angerührt, die gebildete Paste coagulirt und das Coagulum gewaschen und getrocknet. Diese Verbindung enthält 35—40 % durch Verdauung abspaltbaren Aldehyd. Sie wird in Pastenform mit Tanninlösung angerührt. Die resultirende Verbindung löst sich schwer in verdünnten Alkalien und ist als aus zwei wirksamen (einer adstringirenden und einer antiseptischen) Komponenten bestehend zu betrachten.

Durch Kondensation von Tannin und Chloral erhält man eine Kaptol genannte Substanz, ein dunkelbraunes, hygroskopisches Pulver, welches in der Dermatologie, namentlich bei Erkrankungen der behaarten Kopfhaut, gute Dienste leisten soll. Zum Zwecke der Darstellung wird Tannin aus seiner koncentrirten wässerigen Lösung durch Zusatz von 50%iger Schwefelsäure gefällt. Nun setzt man ¼ des Tanningewichtes an Chloralhydrat zu, wobei sich das gefällte Tannin beim Umrühren wieder löst. Diese Lösung wird mehrere Stunden lang auf 70—80° erwärmt, wo dann sich das Reaktionsprodukt abscheidet.

Einen theoretischen Grund für die Darstellung dieses Präparates anzugeben, vermögen wir nicht.

Die Verbindungen der Gerb- und Gallussäure mit Wismuth sind unter Wismuth nachzulesen.

Wismuth.

Die Verwendung, die Wismuth-Verbindungen in den letzten Jahren in so ungeahnt grosser Weise gefunden haben, verdanken sie nicht so ihren antiseptischen Eigenschaften, als vielmehr den besonders günstigen Einwirkungen auf die Wundflächen selbst, die durch Wismuthsalze eine charakteristische eigenthümlich trockene Beschaffenheit annehmen, ohne hierbei, wie Steinfeld und Maier gefunden, die Fähigkeit zum Zusammenheilen verloren zu haben.

Aber noch ein zweiter Umstand hat gerade dieses Metall so vorzüglich geeignet gemacht, Verbindungen zu liefern, die man als Darmadstringentien und als Wundstreupulver und zwar als Jodoformersatzmittel mit grossen Vortheilen gebrauchen kann, das ist die Leichtigkeit, mit der unlösliche, basische Salze, wie überhaupt wasserunlösliche Verbindungen dieses Metalles, erhalten werden können. Früher wurden wesentlich anorganische Verbindungen des Wismuths, zu den gleichen Zwecken verwendet. Der Chirurg Kocher in Bern hat zuerst auf die günstigen Wirkungen des altbekannten Magisterium Bismuthi in der Wundbehandlung hingewiesen. Es ist wohl nicht anzunehmen, dass die kleine Menge Salpetersäure, die sich aus dem basischen Wismuthsalz abspalten kann, diese Effekte hervorbringt. Vielmehr muss man sich der Ansicht anschliessen, dass es eben die Wismuthwirkung ist, auf die es hier ankommt, da man mit Wismuthoxyd und mit basisch-kohlensaurem Wismuth dieselben Effekte erzielen kann.

Hans Meier schreibt nicht dem Wismuth als solchem die sogenannten Wismuth-Wirkungen zu, wenigstens nicht für Wunden, sondern glaubt, dass die austrocknende Wirkung des Magisterium Bismuthi auf der physikalischen Beschaffenheit desselben beruht. Dieses ist ja ein ausserordentlich feines, chemisch relativ indifferentes und nahezu unlösliches Pulver, das sich mit Wasser zu einer dünnen Milch, wie auch zu einem homogenen Brei mischen lässt und nach dem Trocknen eine zusammenhängende, dicke Kruste bildet. Bei Versuchen mit frisch gefälltem Bariumsulfat und frischgeschlemmtem Kaolin zeigten die Wundflächen ebenfalls jene, durchaus eigenthümliche trockene Beschaffenheit, wie nach Behandlung mit Magisterium Bismuthi, so dass die Vermuthung eine grosse Wahrscheinlichkeit hat, dass es sich hier um eine wesentlich mechanische Wirkung handelt und zwar besteht diese in der mechanischen Verstopfung der feinsten Blut- und Lymphgefässe durch das feine Pulver, die bei der Verwundung geöffnet wurden und unter gewöhnlichen Verhältnissen das Wundsecret liefern. Die Wirkung der Wismuthpräparate, insbesondere der anorganischen, wäre also in erster Linie als eine protektive anzusehen, während die antiseptische gegen dieselbe weit zurücktritt. Wenn man sich der Meier'schen Ansicht anschliessen würde, so könnte man sich die heilungsbefördernde Wirkung bei Anwendung der Wismuth-Präparate analog vorstellen, wie die Heilung unter dem Schorfe der älteren Chirurgen. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass es sich auch um eine sehr leichte Aetzwirkung dieses Schwermetalles handeln kann.

Wie alle Schwermetalle, so zeigt auch das Wismuth heftige Ver-

giftungserscheinungen bei seiner Einverleibung. Injicirt man subkutan neutrales Wismuthnitrat, so tritt bei den Versuchsthieren Stomatitis, Enteritis und Nephritis auf. Dass die basischen Wismuthverbindungen nicht giftig wirken, ist eben ihrer Unlöslichkeit zuzuschreiben. Lösliche Doppelverbindungen des Wismuths, wie etwa das Wismuth-Ammonium-Citrat, die kein basisches Salz abscheiden, wirken auch innerlich genommen giftig. Aus diesem Grunde kann auch von einer therapeutischen Anwendung des kolloidalen Wismuthes nicht gesprochen werden, da dieses, als lösliches Wismuth die giftigen Eigenschaften vollauf auslöst. Diese interessante Substanz erhält man, wenn man Wismuthtartarat, dass man mit Hilfe von Weinsäure und Kali in Lösung gebracht hat, mit Zinnchlorür und Lauge versetzt; es entsteht eine klare, braune Flüssigkeit, welche nur ganz geringe Spuren von Wismuth absetzt und aus der das Wismuth leicht ausgesalzen werden kann. Das durch Aussalzen gewonnene Wismuth löst sich nur mehr theilweise im Wasser, da es bald wieder in die gewöhnliche Form übergeht.

Von den anorganischen Wismuthverbindungen sind nur zwei für unsere Zwecke erwähnenswerth. Das sogenannte lösliche phosphorsaure Wismuth ist eine Doppelverbindung, welche 20% Wismuthoxyd enthält und die intern als darmadstringirend empfohlen wird. Vor der Anwendung von löslichen Wismuthverbindungen muss entschiedenst wegen der Giftigkeit gewarnt werden; wir wenden ja eben die Wismuthpräparate so gern an, weil sie unlöslich und deshalb ungiftig sind. Das Wismuth-Oxyjodid, welches Jod und Wismuthwirkung vereinigt, wurde von Sidney Reynolds bei Ulcerationen empfohlen. Wir erwähnen diese Verbindung, da mehrere organische Wismuthpräparate auf ihr basiren.

Man kann die synthetisch dargestellten Wismuthpräparate zweckmässig in drei Gruppen theilen:

1. Basische Wismuthverbindungen mit organischen Säuren,
2. Verbindungen mit aromatischen Phenolen und
3. organische Verbindungen mit Wismuth-Oxyjodid.

Ueber die Wirkung aller dieser Präparate lässt sich folgendes aussagen:

Wismuthverbindungen, ob nun eine organische oder anorganische Komponente in diese eintritt, sind unter allen Umständen wegen ihrer grossen Reizlosigkeit als vorzügliche Streupulver anzusehen, wenn es sich um unlösliche Verbindungen handelt. Man könnte da selbstverständlich eine Unzahl von Kombinationen mit allerlei Phenolen und Säuren schaffen, ohne dass an der Wirkung auf die Wunden

irgend etwas geändert werden möchte, denn die Abspaltung der organischen Komponente auf Wundflächen kann ja doch nur im äusserst geringen Maasse erfolgen. Für diese Verbindungen ist vom Standpunkte eines Ersatzmittels des Jodoforms zu verlangen, dass sie voluminös sind, um im Gebrauche sparsam sein zu können, ferner, dass die organische Komponente reizlos sei. Eine der wichtigsten Forderungen aber ist, dass die so dargestellten Wismuthverbindungen, auf deren antiseptische Kraft sich die Chirurgen gemeiniglich nicht verlassen, sterilisirbar sind, d. h. dass sie sich ohne Zersetzung auf etwa 110° erhitzen lassen, da sie als unlösliche Substanzen meist für sich noch keine antiseptischen Effekte auszulösen in der Lage sind. Eine scheinbar lächerliche Empfehlung für den Chemiker ist es, Wismuth-Verbindungen für die Zwecke der Wundenbehandlungen, womöglich von gelber Farbe darzustellen und doch verdanken einzelne dieser Mittel nur diesem Umstande ihre so ausgebreitete Verwendung in der medicinischen Praxis. Für das starkriechende, gelbe Jodoform mit seinen häufig Ekzem hervorrufenden Eigenschaften wurden Ersatzmittel gesucht, die man ebenfalls als Streupulver verwenden konnte. Diese sollten geruchlos sein, da die Behandlung mit Jodoform in der Privatpraxis trotz der grossen Erfolge auf den grössten Widerstand stiess, weil die Patienten durch den Geruch geradezu stigmatisirt wurden. Bei der grossen Angewöhnung der Aerzte an das gelbe Jodoform ist es klar, dass sie unter sonst gleichen Umständen einen gelben Körper, an den sie schon gewöhnt waren, vorziehen werden. Während für die äussere Verwendung die organische Komponente fast gleichgiltig, liegen bei internem Gebrauche die Verhältnisse ganz anders. Vor allem wird durch den alkalischen Darmsaft das Wismuth aus der Verbindung herausgespalten, anderseits zerlegt auch der namentlich bei Darmkatarrhen entwickelte Schwefelwasserstoff die Wismuth-Verbindung, so dass in beiden Fällen die organische Komponente frei wird und zur Wirkung gelangen kann. Während für die Anwendung als Streupulver die organische Komponente nur insofern von Belang ist, als sie für die physikalische Beschaffenheit des Endproduktes Bedeutung hat, muss man bei der Darstellung von Wismuth-Verbindungen für den internen Gebrauch darauf achten, möglichst ungiftige Säuren oder Phenole mit kräftigen antiseptischen Eigenschaften auch in Form ihrer Alkali-Verbindung in Verwendung zu ziehen. Mag es für die Anwendung auf Wundflächen von Bedeutung sein, ob ein Wasserstoff des Wismuthoxydhydrates durch Jod ersetzt ist, so muss man die Bedeutung dieser Jodeinführung für Präparate, die für den internen Gebrauch als Darm-

adstringentien bestimmt sind, in Abrede stellen. Andererseits ist es für den internen Gebrauch ungemein wichtig, solche Wismuthverbindungen zu haben, die an den sauren Magensaft kein Wismuth in Lösung abgeben.

Das erste Präparat, welches als Jodoform-Ersatzmittel dargestellt wurde, das basisch-gallussaure Wismuth, hat seine ausgebreitete Anwendung und Beliebtheit nicht etwa seinen grossen Vorzügen vor allen später dargestellten Wismuth-Präparaten zu verdanken, sondern vielmehr dem Umstande, dass es schwer ist, Aerzte für eine ganz neue Anwendung eines Jahrhunderte lang bekannten und für andere Zwecke bewährten Heilmittels zu begeistern. Es liegt in der Natur der Sache, dass ein neues Präparat, welches von Fabrikanten mit grosser Reklame getrieben wird, auch bei ganz gleichen Eigenschaften über das altbekannte Magisterium obsiegen musste, welches zu poussiren Niemand ein grosses wissenschaftliches oder pekuniäres Interesse hatte und nur diese zwei Triebfedern kommen für die litterarische Empfehlung der Heilmittel in Betracht. Zudem hatte das Dermatol die sehr bestechende Eigenschaft, als geruchloses, aber gelbes Jodoformersatzmittel aufzutreten.

Die Darstellung dieses Körpers geschieht in der Weise, dass man entweder eine alkoholische Lösung von Gallussäure mit einer sauren Lösung von salpetersaurem Wismuth zusammenbringt und allmählich neutralisirt, oder dass man ein wasserlösliches Salz der Gallussäure mit einer sauren Lösung von salpetersaurem Wismuth mischt und hierauf neutralisirt.

Die dem Tannin sehr nahe stehende Gallussäure äussert im Darme ebenfalls eine Wirkung ähnlich wie das Tannin (S. d.). Das Dermatol ist gelb, ungiftig, reizlos, geruchlos, beständig und sterilisirbar, kurz das Ideal eines unschädlichen Wundstreupulvers mit mehr mechanischen als chemischen Wirkungen.

Als ohnmächtiger Konkurrent zu diesem trat das basisch-gallussulfosaure Wismuth auf mit der Prätention, dass die Gallussulfosäure stärker antiseptisch wirke als die Gallussäure, was wohl für diese Zwecke von keiner Bedeutung ist, da es sich hier nur um die Wirkung des gallussulfosauren Natron im Darme handeln kann, das sicherlich hinter den Wirkungen des gallussauren Natrons zurückstehen muss, da es ferner hier nicht so auf die antiseptische Wirkung, als vielmehr auf die adstringirende ankommt.

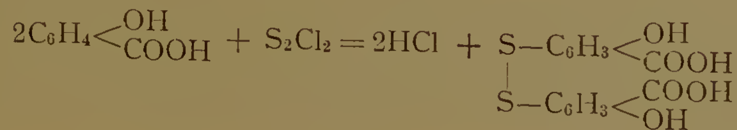
Die Darstellung dieses Präparates, welches keine praktische Anwendung gefunden hat, geschieht in der Weise, dass man getrocknete

Gallussäure in die fünffache Menge rauchender Schwefelsäure mit 25 % Anhydrid einrührt und die Temperatur nicht über 50° steigen lässt, hierauf in Eiswasser eingiesst. Durch Einwirkung der gebildeten Gallussulfosäure auf Wismuthhydrat erhält man ebenfalls ein unlösliches, gelbes Pulver.

Statt nun die Gallussäure zu verwenden, wurde auch die Methylendigallussäure, welche ja als Tannoform therapeutisch angewendet wurde, mit Wismuth in Kombination gebracht, um so einen Körper, der die Wirkung des Formaldehyds, des Tannins mit denen der basischen Wismuthsalze verbindet, zu erhalten. Diese Substanz wurde unter dem Namen Bismal für den inneren Gebrauch empfohlen. Zur Darstellung lässt man Methylendigallussäure in Gegenwart von Wasser bei mässiger Temperatur auf Wismuthhydroxyd einwirken. Das erhaltene voluminöse Pulver hat eine graublaue Farbe, was wohl die grössere Anwendung dieser Substanz geschädigt haben mag. Die Zusammensetzung des Bismals ergiebt, dass bei dieser Reaktion vier Moleküle Säure mit drei Molekülen Wismuth in Verbindung getreten sind. Zu erwähnen sind noch folgende Verbindungen, die aber nur kurze Zeit in Verwendung standen:

Phenylschwefelsaures Wismuth. Da phenylschwefelsaures Salz im Darme keine antiseptische Wirkung auslösen kann, so kann phenylschwefelsaures Wismuth keinerlei Vorzüge vor dem Magisterium besitzen; ebenso zwecklos wie die Kombination des Wismuths mit Salicylsäure (salicylsaures Wismuth), da ja diese, als Alkalisalz im Darme doch gar keine lokale Wirkung ausüben kann, ist die Kombination des Wismuths mit der Dithiosalicylsäure (Wismuthdithiosalicylat) als Darmantisepticum. Als Wundstreupulver und Jodoformersatzmittel mag es ja analoge Wirkung wie jedes andere Wismuth-Präparat haben. Es ist ein graugelbes, geruch- und geschmackloses voluminöses Pulver. Die Darstellung geschieht durch Einwirkung der Dithiosalicylsäure, bezw. des Gemenges der beiden isomeren Dithiosalicylsäuren auf Wismuthoxydhydrat.

Die Dithiosalicylsäure erhält man durch Erhitzen molekularer Mengen Salicylsäure und Chlor-, Brom- oder Jodschwefel. Der Process verläuft wie folgt:



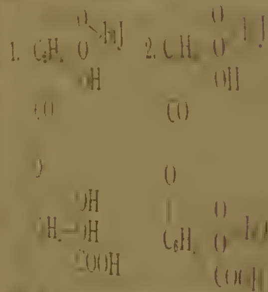
$$2C_6H_4\langle{}^{OH}_{COOH} + S_2Cl_2 = 2HCl + \begin{array}{l} S-C_6H_3\langle{}^{OH}_{COOH} \\ | \\ S-C_6H_3\langle{}^{COOH}_{OH} \end{array}$$

Die beiden isomeren Dithiosalicylsäuren, welche sich bei der Reaktion bilden, lassen sich durch Fällen der Natriumsalze mit Kochsalz oder Behandeln mit Alkohol trennen.

Das dithiosalicylsaure Natron soll stärker wirken als salicylsaures und angeblich keine Nebenwirkungen auf die Cirkulation ausüben, kein Ohrensausen, keinen Kollaps und keine Magenbeschwerden verursachen. Zu den basischen Säurewismuthverbindungen gehört auch das Loretinwismuth (S. Loretin).

Um den Uebelstand zu vermeiden, dass die als Darmantiseptica verwendeten Wismuthsalze im Magen giftiges Chlorwismuth bilden, wurde folgendes Verfahren eingeschlagen. Die Doppelsalze des Wismuth z. B. mit Milchsäure und Tannin oder Gallussäure erwiesen sich als erheblich widerstandsfähiger gegen verdünnte Säuren als die einfachen basischen Salze. Solche Verbindungen sind z. B. die Monolactoditannate und die Dilactomonotannate des Wismuths, sowie deren basische Salze. Man erhält sie durch Fällen von trimilchsaurem Wismuth mit der theoretischen Menge Gerbsäure. Man kann entweder das Wismuthhydroxyd in Milchsäure zu einem Laktat auflösen und dieses mit Gerbsäure behandeln oder aber umgekehrt z. B. basisch gerbsaures Wismuth mit Milchsäure.

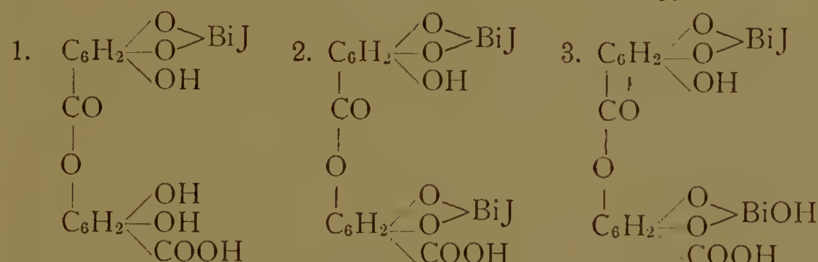
Eine weitere Gruppe von Wismuth-Präparaten, die ebenfalls als basische Salze von organischen Säuren und Wismuth anzusehen sind, sind Körper, in denen, um auch die Jodwirkung, welche ja beim Jodoform so vortheilhaft zur Geltung kommt, diesen Präparaten zu verleihen, Jod statt eines Wasserstoffes des Metallhydroxydes enthalten ist. Das wichtigste Präparat und auch das erst dargestellte dieser Gruppe ist das basisch gallussaure Wismuthoxyjodid unter dem Namen Airol mit mächtiger Reklame getrieben, obwohl es nicht besser und nicht schlechter wie die anderen Wismuthpräparate als Jodoformersatzmittel ist. Chemisch ist es als ein Dermatol anzusehen, in welches ein Halogenatom und zwar Jod eingetreten ist. Es ist ein grau-grünes, geruch- und geschmackloses Pulver, welches den Vorzug besitzt, lichtbeständig zu sein. Es muss als viel weniger giftig als Jodoform angesehen werden. Seine Giftigkeit ist jedoch noch grösser als die des Dermatols, was wohl auf die Jodwirkung zu beziehen ist. Dasselbe Präparat wurde von anderer Seite auch unter dem Namen Airoform eingeführt. Die Darstellung kann auf zweierlei Weise erfolgen: Man lässt verdünnte Jodwasserstoffsäure auf Dermatol in der Wärme einwirken, bis die gelbe Farbe in eine graugrüne übergegangen ist, hierbei tritt das Halogen in das Wismuthhydroxyd und nicht in den Gallussäurerest ein; oder man lässt



Gallussäure auf Wismuthoxyjodid einwirken und erwärmt das Ganze, bis die rothe Farbe vollständig in dunkel-graugrün übergegangen ist. Man kann auch die Einwirkung der Gallussäure auf das Wismuthoxyjodid in statu nascendi des letzteren vornehmen. Zu einer Lösung von Jodkalium und Gallussäure lässt man eine Lösung von Wismuthhydrat und essigsaurem Natron einfliessen und erwärmt, bis der entstandene Niederschlag graugrün wird.

Auch vom Gallussäuremethyläther ausgehend wurde das Jodgallicinwismuth, welches dem Airol gleichwerthig ist, dargestellt.

Vom Tannin ausgehend, wurden, wie von der Gallussäure, ebenfalls Verbindungen mit Wismuth-Oxyjodid erhalten. Ihre Darstellung wurde durch den Umstand entschuldigt, dass man bei der Herstellung von Verbandgaze, die mit Airol imprägnirt ist, auf grosse Schwierigkeiten stösst, während die Wismuthoxyjodidlacke des Tannins durch ihre physikalische Beschaffenheit sich für diesen Zweck gut eignen sollen. Doch hat diese Modifikation bei der grossen Ueberfüllung des Marktes mit ähnlichen Präparaten keinen Anklang gefunden. Bei der Einwirkung von Tannin auf Wismuthoxyjodid oder bei der Darstellung dieser Verbindung aus frisch entstehendem Wismuthoxyjodid können sich drei Körper bilden, die einen verschiedenen Gehalt an Wismuth und Jod zeigen. Die für therapeutische Zwecke empfohlene Substanz erweist sich als ein Gemenge der drei folgenden Wismuthoxyjodidlacke:



Die therapeutischen Eigenschaften aller dieser Verbindungen beruhen, wie wir wiederholt erwähnt haben, auf der Gegenwart von Wismuth, bei den Oxyjodidverbindungen auch noch auf der Abspaltung der Jodkomponente.

Es hat aber keinen Vortheil, wenn man auch Halogen in die organischen Säuren einführt. Ein solches Präparat wurde durch Einwirkung von Mono- und Dibromgallussäure auf Wismuthoxyjodid in der Wärme erhalten.

Während die Einführung von organischen Säuren in die Wismuthverbindung für deren antiseptische Wirkung namentlich im Darme aus dem Grunde gleichgiltig ist, weil diese Säuren in alkalischer Lösung

keineswegs gährungshemmend wirken, erweist es sich als von Vortheil Wismuth mit Phenolen zu kombiniren, die auch in alkalischer Lösung antizymotische Fähigkeiten besitzen.

Von Bedeutung ist bei der Auswahl der mit dem Wismuth zu kombinirenden Phenole neben der antiseptischen Kraft derselben noch die Grösse ihrer Giftigkeit. Die Wismuthphenolate üben in vitro keine abtödtende Wirkung auf Fäulnissbakterien aus, sie hemmen sie in ihrer Wirkung nur wenig. (Aehnlich verhält sich auch das Jodoform.) Durch den Magensaft, bezw. durch die Salzsäure desselben wird nur wenig Wismuth als Chlorwismuth abgespalten, so dass diese Verbindungen nahezu unzersetzt in den Dünndarm gelangen, wo sie langsam in ihre beiden Komponenten gespalten werden. Alle diese Verbindungen erweisen sich als sehr wirksam bei akuten und chronischen Magen- und Darmbeschwerden. Dargestellt wurden in dieser Reihe Phenolwismuth, Metakresolwismuth und β-Naphtolwismuth. Das letztere wurde unter dem Namen Orphol eine kurze Zeit als Antisepticum und als Adstringens benützt. Wie alle Körper dieser Reihe, ist es geschmacklos. Auch vom Pyrogallol, welches sich durch seine stark reducirenden Eigenschaften, namentlich in alkalischer Lösung auszeichnet, wurde eine nicht giftige Wismuthverbindung dargestellt. Ebenso wurde eine Wismuthoxyjodidverbindung des Pyrogallols ganz analog nach dem zur Gewinnung des Airols empfohlenen Verfahren erhalten. Auch das Oxypyrogallol genannte, aus Pyrogallol durch Einwirkung von atmosphärischer Luft und Ammoniak erhaltene Oxydationsprodukt wurde zur Darstellung einer Wismuthoxyjodidverbindung benützt, ohne je Verwendung gefunden zu haben.

Die Einführung von Halogen in die organischen Säuren, die man mit Wismuth kombinirt, ist aus dem Grunde zwecklos, weil die halogensubstituirten organischen Säuren in ihren Alkalisalzen ebensowenig antiseptisch wirken können, als die halogenfreien Salze. Anders verhält es sich hingegen bei Verwendung von aromatischen Phenolen; da diese auch in alkalischer Lösung ihre antiputride Wirkung ausüben, so werden diese Verbindungen umso stärker wirken, wenn Halogen in die Phenole substituirt wird, da ja die antiseptische Kraft der Phenole durch Ersatz von Kernwasserstoffen durch Halogen erhöht wird. Aus diesem Grunde wurde das Tribromphenol, welches viel stärker wirkt, als das Phenol, mit dem Wismuth kombinirt. Dieses Tribromphenol-Wismuth wurde zuerst nur als Darmantisepticum verwendet. Es war ja das kurze Zeit geheim gehaltene Mittel, welches bei der Hamburger Choleraepidemie versucht wurde. Erst später wurde es unter dem

Namen Xeroform als Wundantisepticum empfohlen. Wie Dermatol hat es den Vorzug, gelb gefärbt zu sein. Es ist lichtbeständig, nicht giftig und reizlos.

Die Herstellung des Tribromphenolwismuths erfolgt durch Wechselwirkung von Tribromphenolalkali und Wismuthsalzen.

Vom Tetrajodphenolphtalein (s. d.) wurde eine Wismuthverbindung dargestellt, welche als Jodoformersatzmittel dienen sollte.

Zu erwähnen ist noch, dass auch vom Chinolinrhodonat, welches Edinger empfohlen, eine Wismuthverbindung, die Crurin benannt wurde, ein grobkörniges, rothgelbes Pulver, als Arzneimittel eingeführt wurde; während die Wismuthverbindungen sonst ganz reizlos sind, zeigt dieses Präparat merkwürdiger Weise nach der Applikation Schmerzgefühl.

Für innere Anwendung wurde Wismuth auch mit Eiweisskörpern kombinirt. Von solchen Präparaten wurden zwei dargestellt: Das Wismuthalbuminat und das Wismuthpeptonat.

Quecksilberverbindungen.

Die ungemein verbreitete Anwendung der Quecksilberpräparate bei der Behandlung der Syphilis und als Antiseptica hat die synthetische Chemie besonders vor zwei Aufgaben gestellt. Einerseits handelte es sich darum, ein Präparat zu schaffen, welches leicht löslich, subkutan oder intramuskulär sich injiciren lässt, ohne eiweissfällend (ätzend) zu wirken (bei Injektion der meisten Quecksilberverbindungen treten wohl durch die ätzende Wirkung der Präparate manchmal starke Schmerzen auf) und womöglich langsamer ausgeschieden wird als Sublimat, welches den Organismus rasch verlässt. Anderseits hat sich bei der Verwendung des Sublimats, welches ja eines der kräftigsten antiseptischen Mittel überhaupt ist und dabei auch als das billigste sich erweist, in der Chirurgie der Uebelstand gezeigt, dass Sublimat ohne Kochsalz in Wasser sich nur langsam und schwer löst, daher man nicht rasch genug Lösungen dieser Substanz herstellen kann. Diesen Lösungen haftet aber der Fehler an, dass man im Gegensatze zur Karbolsäure und ähnlichen organischen Desinfektionsmitteln keine Metallinstrumente in ihnen sterilisiren kann, weil sofort unter Abscheidung von metallischem Quecksilber Sublimat reducirt wird. Es bestand nun die Aufgabe darin,

ein Präparat zu schaffen, welches durch Metalle aus seinen Lösungen nicht reducirt werden kann und mit dieser Eigenschaft womöglich die andere verbindet, in Wasser prompt und leicht löslich zu sein.

Trotz der zahlreichsten Versuche dieser Art kann man nicht behaupten, dass diese beiden Probleme in allgemein zufriedenstellender Weise gelöst worden wären. Keines der vielen für diese Zwecke vorgeschlagenen Präparate konnte trotz der grössten Bemühung seitens der Darsteller eine allgemeine Anwendung erhalten. Die meisten führten nur ein ephemeres Dasein. Alle Versuche dieser Art hier anzuführen, ist wohl nicht die Aufgabe dieses Buches. Wir werden uns nur bemühen an einer Reihe von ausgewählten Beispielen die Richtung zu zeigen, in denen die mehr oder weniger erfolglosen Versuche dem Problem nahezukommen sich entwickelt haben, um so jeden künftigen Synthetiker auf diesem Gebiete abzuhalten, die bereits erfolglos gewandelten Bahnen mit gleichem Misserfolge wiederholt zu betreten, wie es ja in Unkenntniss des wahren Sachverhaltes auf den verschiedensten Gebieten der Arzneimittelsynthese sehr häufig geschieht.

Anscheinend war man dem Probleme, wasserlösliche Quecksilberverbindungen, die ohne ätzend zu wirken, injicirbar sind, in dem Momente sehr nahe getreten, als die Darstellung des kolloidalen, wasserlöslichen Quecksilbers gelungen war. Beruht ja doch der schmerzhafte Effekt der Injektionen von Quecksilberpräparaten insbesondere darauf, dass die Quecksilbersalze fällende Eigenschaften auf Eiweisskörper zeigen, und so zu entzündlichen Reizungen an der Injektionsstelle Veranlassung geben. Das wasserlösliche Quecksilber, Hyrgol genannt, erhält man am besten, wenn man Quecksilbersalze z. B. Quecksilberoxydulnitrat mit salpetersaurem Zinnoxydul reducirt und die entstandene dunkle Lösung mit einer Lösung von citronensaurem Ammoniak versetzt, worauf das gelöste colloidale Quecksilber als schwarze Masse ausfällt. Diese Masse giebt mit Wasser eine dunkle, stark fluorescirende Lösung. Aber die Lösungen des Quecksilbers haben den grossen Nachtheil, dass sie erstens Spuren von Citronensäure und von Zinn enthalten, zweitens setzen sie beim Stehen fortwährend einen Schlamm von feinst vertheiltem metallischen Quecksilber ab, so dass der Gehalt der Lösung Schwankungen ausgesetzt ist. Ueber den therapeutischen Werth des wasserlöslichen Quecksilbers kann man gegenwärtig wohl noch kein abschliessendes Urtheil fällen.

Die Quecksilberverbindungen für Injektionen lassen sich in mehrere Gruppen trennen: Verbindungen, in denen das Quecksilber den Wasserstoff der Hydroxylgruppe in aromatischen Phenolen er-

setzt oder Wasserstoff von basischen Resten und in Quecksilbersalze verschiedener organischer Säuren, die als solche keine so ätzenden Eigenschaften wie Sublimat besitzen sollen. An diese Gruppe schliesst sich die Darstellung von den verschiedensten Eiweissverbindungen des Quecksilbers an, von der sehr richtigen Voraussetzung ausgehend, dass solche Präparate die geringste Aetzwirkung haben müssen. Die Verbindungen des Quecksilbers mit Phenolen erhält man am Besten, wenn man in eine saure Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd eine alkalische Lösung eines Phenols einträgt. Es krystallisirt dann eine Doppelverbindung von Phenolquecksilber mit Quecksilbernitrat heraus. Man kann auch das Verfahren in der Weise modificiren, dass man die warme, saure Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd in eine alkoholische Lösung von Phenol giebt, wobei man dann dasselbe Produkt erhält. Nach diesem Verfahren wurden die Quecksilberverbindungen des Phenols, Resorcins, Naphtols, Tribromphenols, des Phloroglucins und des Thymols dargestellt, die alle in Säuren mit Ausnahme der Thymolverbindung leicht löslich sind, aber deren Salze auch alle sich leicht zersetzen.

Die therapeutische Prüfung der Resorcin- und der Naphtholverbindungen zeigte, dass die Einspritzung der Acetate dieser Substanzen heftige Schmerzen verursachte.

Liebreich ersetzte im Formamid den Wasserstoff der Amidgruppe durch Quecksilber und erhielt so das Quecksilberformamid



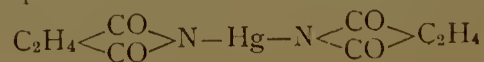
Durch die alkalische Reaktion des Blutes soll sich angeblich metallisches Quecksilber im Kreislauf aus der Verbindung abscheiden.

Auch Quecksilberchloridharnstoff wurde in gleicher Richtung versucht.

Das Diphenylquecksilber $2(C_6H_5)Hg$ unterscheidet sich von den eigentlichen Phenolaten in seinen Wirkungen sehr wesentlich. Dieser Körper ist äusserst giftig und eignet sich aus diesem Grunde zu intramuskulären Injektionen nicht, da bei Anwendung dieser Substanz nicht wie bei den eigentlichen Quecksilberphenolaten das Quecksilber langsam vom Organismus aufgenommen wird, indem es sich aus der Verbindung herausspaltet, sondern erst nach längerer Einverleibung kommt es beim Diphenylquecksilber durch Kumulativwirkungen zu sehr schweren Vergiftungserscheinungen. Bei den eigentlichen Quecksilberphenolaten ist das Quecksilber vermittelst Sauerstoff an die organischen Radikale ge-

bunden, daher ist auch ihre Haltbarkeit und ihre Resistenz eine geringere. Diphenylquecksilber aber ist im Organismus viel beständiger und äussert daher spät, aber dann um so intensiver seine giftige Wirkung. Die Verhältnisse beim Diphenylquecksilber dürften ganz ähnlich sein wie bei den von Hepp untersuchten Verbindungen, dem Dimethylquecksilber $(CH_3)_2Hg$ und dem Diäthylquecksilber $(C_2H_5)_2Hg$. Bei den Versuchen mit diesen Substanzen zeigt es sich, dass in Folge der Beständigkeit dieser Verbindung dem Organismus gegenüber zuerst eine reine Quecksilberäthylwirkung auftritt, später mischen sich die Vergiftungsbilder des Quecksilbers und des Quecksilberäthyls und schliesslich kommt erst die reine Quecksilberwirkung zur Geltung. Nach Hepp bewirkt die scheinbar geringe Giftigkeit und die ausserordentliche Länge des Latenzstadiums bei der Vergiftung die grösste Gefahr bei der therapeutischen Anwendung dieser Substanzen. Während bei den üblichen Quecksilberbehandlungen das Auftreten bestimmter Symptome, so z. B. der Salivation, Stomatitis, Tenesmus und blutiger Stühle uns anzeigt, dass die Kur zu unterbrechen sei, weil bereits eine Quecksilbervergiftung eintritt, haben wir bei den organischen Derivaten des Quecksilbers keine Zeichen, welche uns die nahende Gefahr verrathen, da erst spät, aber dann um so heftiger, das Vergiftungsbild erscheint. Von diesem Gesichtspunkte aus hält Hepp die Anwendung von Organoderivaten des Quecksilbers in der Therapie als durchaus verwerflich.

Bei den Derivaten des Quecksilbers, die sich als Salze von organischen Säuren charakterisiren lassen und die wasserlöslich sind, muss man es den verschiedentlichen Angaben der Erfinder und der Fabrikanten gegenüber strikte betonen, dass die antiseptische Kraft, sowie die Wirkung auf Lues nur auf den Gehalt der Verbindungen an Quecksilber zu beziehen ist. Jede andere Angabe, dass die antiseptische Kraft durch den Eintritt einer anderen Säure in die Verbindung wesentlich erhöht wird, muss als unrichtig stets von der Hand gewiesen werden. So wurde Quecksilberoxycyanat empfohlen, welches angeblich sechsmal so stark wirkt, wie Sublimat, dabei die Gewebe weniger reizt und die Instrumente nicht angreift. Trotz dieser Angaben hat diese Verbindung in der Therapie kaum ein Eintagsdasein geführt. Viel mehr Erfolge hat man bei der Anwendung von Salzen verschiedener Amidosäuren gesehen. Es wird diesen nachgesagt, dass sie gut löslich sind und reizlos wirken. Mering hat Glykokollquecksilber $(NH_2.CH_2.COO)_2Hg$, Vollert Succinimidquecksilber

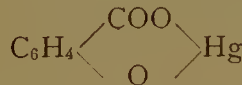


$$C_2H_4<{CO \atop CO}>N-Hg-N<{CO \atop CO}>C_2H_4$$

Ludwig Asparaginquecksilber $[OOC\ C_2H_3(NH_2).CO(NH_2)]_2Hg$ nach dieser Richtung hin empfohlen. Auch Alaninquecksilber $(CH_3.CH(NH_2).COO)_2Hg$ wurde untersucht.

Von den phenolessigsauren Verbindungen des Quecksilbers ist zu sagen, dass sie meist in Wasser unlöslich und daher nur in Vehikeln injicirbar sind. Alle unlöslichen Quecksilberverbindungen haben bei der Injektion den Nachtheil, dass sie unter der Haut oder in einem Muskel abgelagert werden und von diesem Depot aus es zu einer plötzlichen Quecksilberresorption und so zu einer Quecksilbervergiftung kommen kann. Solche Nachtheile muss man den Salzen der Benzoesäure, Tribromphenolessigsäure, Resorcinessigsäure etc. nachsagen. Die alkylschwefelsauren Salze, so z. B. das äthylschwefelsaure Quecksilber sind sehr leicht zersetzlich und durch Wasser wird aus ihnen unlösliches basisches Salz abgespalten.

Grosse Verbreitung hat die Verwendung des sekundären Quecksilbersalicylates



gefunden.

Dieser Körper enthält das Quecksilber gleichsam larvirt, weil es durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium nicht gefällt wird. Das Quecksilber ersetzt in der Salicylsäure sowohl den Karboxyl- als auch Hydroxylwasserstoff. Wenn auch das Präparat an und für sich wasserunlöslich ist, so giebt es doch mit Chloralkalien wasserlösliche Doppelsalze.

Lustgarten hat im Ludwig'schen Laboratorium ein unlösliches Quecksilberoxydulpräparat dargestellt, das gerbsaure Quecksilberoxydul, welches im Darme unter dem Einflusse der normalen Darmsoda metallisches Quecksilber in feinster Vertheilung entstehen lässt und die adstringirende Wirkung der Gerbsäure schützt hierbei vor den leicht auftretenden Durchfällen bei Quecksilberkuren. Diese therapeutische Idee kann man wohl als interne Schmierkur bezeichnen, da hier metallisches Quecksilber in feinster Vertheilung statt durch die Haut von der Darmoberfläche aufgenommen wird.

Unter dem Namen Hydrargyrol wurde das paraphenolsulfosaure Quecksilber $C_6H_4.OH.SO_3.Hg$ empfohlen, welchem die Eigenschaft zukommen soll, keine Eiweissfällung zu erzeugen und die Instrumente nicht anzugreifen, aber dieses Salz ist leicht durch Wasser zersetzbar.

Die sogenannten Egole sind Quecksilberkaliumsalze der o-Nitrophenol- resp. Kresol- oder Thymol-p-sulfosäure (Phenegol, Kresegol, Thymegol). Angeblich sind sie ungiftig (?!).

Dreser machte den Vorschlag, quecksilberunterschwefeligsaures Kali anzuwenden, welches Lokalerscheinungen und Eiweissfällung vermeiden lässt. Man kann auf diese Weise Quecksilber in Form einer komplexen Quecksilbersäure in den Organismus hineinbringen, ohne lokale Reiz- oder Aetzwirkungen hervorzurufen, aber auch dieses Präparat fand keine Verbreitung.

Die Doppelverbindungen des Quecksilbers haben, trotzdem Altmeister Lister, dem wir ja die ganze Antiseptik zu verdanken haben, die erste Verbindung dieser Reihe empfohlen hat, wenig Glück in ihrer Verbreitung besessen, weil sie trotz ihrer bedeutenden entwickelungshemmenden, angeblich keine bakterientödtende Kraft besitzen sollen, wie dies für das von Lister empfohlene Quecksilberzinkcyanat nachgewiesen wurde.

Zweckmässig scheint ein Verfahren zu sein, dass in Deutschland zuerst von Emmel eingeschlagen wurde, um aus Quecksilberverbindungen leicht auflösbare, aber metallische Instrumente nicht angreifende Präparate zu erhalten. So war in England schon seit Jahren ein Präparat im Handel, welches wohl nur wegen seines hohen Preises nicht eine allgemeine Anwendung erlangte. Es war dies das Quecksilberjodidjodkalium mit einem Zusatze von einem kohlensauren Alkali, ein sehr leicht lösliches Präparat, aus dem Metalle kein Quecksilber zu reduciren in der Lage waren. In gleicher Weise mischte Emmel um ein in Wasser leicht lösliches, Metalle nicht angreifendes, Quecksilbersalzpräparat zu erhalten, Quecksilbercyanid, Quecksilberoxycyanid oder Quecksilberparaphenolsulfonat mit einfach oder doppeltkohlensauren Salzen.

Während paraphenolsulfosaures Quecksilber durch Wasser leicht zersetzt wird, fehlt diese unangenehme Eigenschaft dem Doppelsalze mit weinsaurem Ammon, dem Asterol, paraphenolsulfosaurem Quecksilber-Ammoniumtartarat. Man erhält dieses, indem man zu einer frisch bereiteten Lösung von paraphenolsulfosaurem Quecksilber die entsprechende Menge von weinsaurem Ammon zusetzt und die Lösung zur Trockene eindampft. Das erhaltene Produkt entspricht der Formel $(C_{12}H_{10}O_8S_2Hg) . 4(C_4H_4O_6(NH_4)_2) + 8H_2O$.

Der Erfinder behauptete von diesem Präparat, dass es Eiweiss nicht fälle und Metallinstrumente nicht angreife, dabei aber stärker als Sublimat wirke, doch kommen ihm diese nachgerühmten Eigenschaften nicht zu, da es, entsprechend seinem geringeren Quecksilbergehalt schwächer als Sublimat wirkt, Metallinstrumente angreift und Eiweiss fällt.

Für die Zwecke der Injektion scheinen sich von allen bis nun dargestellten Quecksilberderivaten doch die Eiweissverbindungen am besten zu eignen. War doch das von Bamberger zu Injektionen zuerst empfohlene Präparat eine Peptonquecksilberverbindung. Paal hat dann gezeigt, dass die aus Leim durch Kochen mit Säuren erhaltenen alkohollöslichen Glutinpeptonchlorhydrate Doppelverbindungen mit Quecksilberchlorid geben, die in Wasser in jedem Verhältniss löslich sind, durch Eiweiss nicht gefällt werden und aus denen auch Alkali kein Quecksilber abzuscheiden vermag. Wie beim Eisen und beim Silber wurde auch beim Quecksilber versucht, Verbindungen desselben mit Eiweiss oder Kasein darzustellen. Wenn man ein Kaseinalkalisalz in wässeriger Lösung mit einer wässerigen Sublimatlösung versetzt, so erfolgt keine Fällung. Es lässt sich aber das gebildete Kaseinquecksilber durch Alkohol aus dieser Lösung abscheiden. Ein von den Höchster Farbwerken auf diese Weise dargestelltes Präparat löste sich namentlich bei Zusatz von einer Spur Alkali oder Ammoniak im Wasser vollständig klar und enthielt 7% Quecksilber, welches durch Schwefelwasserstoff oder Schwefelammonium nicht nachgewiesen werden konnte.

Von anderer Seite wurde vorgeschlagen, Verbindungen des Kaseins mit Quecksilber, Silber und Eisen, die wohl zu subkutanen Injektionen ihrer Unlöslichkeit wegen nicht brauchbar sind, die aber für die interne Verwendung vom Vortheil sein können, in der Weise darzustellen, dass man Kasein in starkem Alkohol suspendirt und mit einer koncentrirten wässerigen oder alkoholischen Lösung eines Quecksilber-, Silber- oder Eisensalzes mehrere Stunden kocht. Die so erhaltenen drei Präparate, von denen das Quecksilberpräparat 7%, die Silberverbindung 15½%, die Eisenverbindung 3½% Metall enthalten, sind wasserunlöslich, aber alkalilöslich und das Metall kann in ihnen weder durch Schwefelwasserstoff, noch durch Schwefelammonium nachgewiesen werden. Statt des Kaseins kann man auch in gleicher Weise Albumine aus Blut, Eiern und Pflanzen anwenden. Man kann auch den Alkohol durch ein anderes indifferentes Suspensionsmittel wie z. B. Aceton oder koncentrirte Neutralsalzlösungen (Chlornatrium, Chlormagnesium) in diesem Darstellungsverfahren ersetzen. Alle diese Verbindungen enthalten, wenn man von Chloriden der Metalle ausgegangen ist, Chlor und alle haben sie die Eigenschaft, durch Zusatz von ein wenig Alkali in Lösung gebracht zu werden.

Silber.

Das bis vor kurzem in der Medicin allein angewendete salpetersaure Silber vereinigt mit seinen Aetzwirkungen starke antiseptische Eigenschaften, wie sie ja allen Salzen der Schwermetalle eigen sind. Da nun das salpetersaure Silber Eiweisskörper fällt und ebenso von den Chloriden niedergeschlagen wird, so konnte man seine therapeutischen Eigenschaften nur für Oberflächenwirkungen ausnützen. Anderseits war man häufig in der Lage, auf die ätzenden Wirkungen des salpetersauren Silbers zu verzichten, wenn man nur die antibakteriellen des Silbers in Anwendung bringen wollte.[1] Die Bemühungen der Chemiker gingen nun dahin, Silberpräparate zu schaffen, welche einerseits auf Eiweisskörper nicht fällend wirkten, anderseits durch Chloride selbst nicht gefällt wurden. Lazzaro experimentirte mit dem Fluorsilber, welches aber aus dem Grunde, trotz seiner ungemein starken antiseptischen Eigenschaften, nicht verwendbar ist, weil es in wässeriger Lösung leicht dissociirt und hierbei Fluorwasserstoffsäure abspaltet.

Von anderer Seite wurde vorgeschlagen, um Silberpräparate, die durch Halogenalkalien nicht gefällt werden, zu erhalten, wasserlösliche Silberhalogensalze darzustellen. Man erhält solche, durch Einwirkung von Halogenen auf das sogenannte kolloidale Silber, welches zuerst von Carey Lea dargestellt wurde. Man versetzt die dunkle Lösung von kolloidalem Silber solange mit freiem Halogen, bis Entfärbung eintritt. Durch Zusatz von Salzlösung, insbesondere aber durch Zusatz von Gelatine und citronensaurem Ammonium zu diesen Lösungen gelingt es, diese Silberhalogene in fester, aber noch wasserlöslicher Form abzuscheiden. Man bekommt so eine Mischung des kolloidalen Halogensilbers mit Gelatine, welche im warmen Wasser löslich ist.

Das wasserlösliche, kolloidale Silber selbst, Collargolum genannt, wurde wegen seiner antiseptischen Eigenschaften in die Therapie eingeführt. Die Wundermähren, welche über seine angeblichen, ausserordentlichen Wirkungen bei Sepsis etc. verbreitet wurden, haben keine Bestätigung gefunden.

Von geringerem Interesse ist die Einführung von phenylschwefelsaurem Silber, welches angeblich nicht ätzt, gut löslich und beständig

---

[1]) Es wäre sicherlich von Interesse, statt der Silberoxydsalze einmal Chromoxydsalze zu versuchen. Chromoxydsalze sind nach den Untersuchungen Pander's 100 mal weniger giftig, als die Salze der Chromsäure. Während die Chromate, ähnlich wie die Quecksilbersalze, zu den heftigsten Metallgiften gehören, sind die Chromoxydsalze ebenso giftig wie die Silberoxydverbindungen.

ist. Unter dem Namen Argentol wurde ein im Wasser unlösliches Silberpräparat empfohlen, welches China-α-aseptolsaures Silber ist und leicht in Oxychinolin und metallisches Silber zerfällt. Die Tiefenwirkung, die man bei den Silberpräparaten besonders in der Urologie wünschte, konnte man auch erhalten, wenn man Silberphosphat in einer wässerigen Lösung von Aethylen-Diamin auflöste. Bei diesem Präparate ist die Tiefenwirkung wohl grösser, aber auch die Reizerscheinungen sind stärker, so dass sich dieses Silberpräparat von dem Moment an nicht halten konnte, als man auf den naheliegenden Gedanken verfiel, der bei allen Metallen schliesslich und endlich in Anwendung gebracht wurde, Silber, um ihm Tiefenwirkung zu verleihen, mit Eiweisskörpern zu kombiniren. So wurde das Argonin dargestellt, indem man Kaseinnatrium mit salpetersaurem Silber versetzte und die Lösung mit Alkohol ausfällte. Die so erhaltene Substanz ist im kalten Wasser schwer löslich und lichtempfindlich und enthält 4·2 % Silber.

Ferner kann man Silberverbindungen, die in Wasser leicht löslich sind, auf die Weise darstellen, dass man die unlöslichen Verbindungen des Silbers mit Proteinstoffen mit Albumoselösung behandelt, wodann man zu Substanzen gelangt, die in Wasser sehr leicht löslich sind. Man geht zu diesem Zwecke in der Weise vor, dass man eine Peptonlösung mit Silbernitrat fällt und den entstandenen Niederschlag mit Protalbumose digerirt und die Lösung, die nun entsteht, im Vakuum zur Trockene eindampft. Aus der so erhaltenen Verbindung kann das Silber selbst durch Salzsäure nicht abgespalten werden. Statt nun mit salpetersaurem Silber Peptonlösung zu fällen, kann man zu derselben Substanz gelangen, wenn man eine Peptonlösung mit feuchtem Silberoxyd schüttelt und die Silberpeptonverbindung dann mit Protalbumose digerirt. Das so gewonnene Produkt, Protargol genannt, enthält 8·3 % Silber, hat keine Aetzwirkung, besitzt aber starke den Silberverbindungen eigenthümliche baktericide Effekte. Von demselben Gedanken ausgehend, zu wasserlöslichen Proteinverbindungen des Silbers zu gelangen, hat Lilienfeld einen identischen Weg eingeschlagen, indem er den alkohollöslichen Antheil der Spaltungsprodukte der Paranukleoproteide, den schon Danilewski Protalbin genannt hat, mit Silber behandelte und so eine Silberprotalbin-Verbindung, das Largin, erhielt, welche 11,1 % Silber enthielt und sich bis zu 10 % im Wasser löste. Die wässerigen Lösungen des Largins werden weder durch Chloride, noch durch Eiweiss gefällt. Lösliche Eiweissverbindungen des Silbers, Eisens, Kupfers, Quecksilbers, Bleis, Zinks und Wismuths erhält man weiters bei Verwendung der Pflanzenglobuline, wenn man Pflanzenlegumin in Alkali löst und einen Ueber-

schuss von Alkali zusetzt, hierauf das betreffende Metallsalz, z. B. Silbernitrat, in berechneter Masse eingiesst. Ein etwa entstandener Niederschlag verschwindet beim Erwärmen auf dem Wasserbad. Die Reaktionsflüssigkeit fällt man mit Alkohol oder dialysirt sie und trocknet dann im Vakuum. Bei allen diesen Silberpräparaten, welche als Silbersalze von Eiweisskörpern anzusehen sind, ist zu bemerken, dass ihnen je nach ihrem Silbergehalt und nur von diesem abhängig, baktericide Wirkungen zukommen. Es empfiehlt sich daher, bei der Darstellung dieser Präparate darauf zu sehen, und desto werthvoller ist auch das Endprodukt, dass die Körper möglichst reich an Silber sind und dass sie sich in Wasser möglichst leicht lösen. Es ist nämlich ein Nachtheil dieser Präparate, dass sie, wegen ihrer schweren Benetzbarkeit und auch wegen ihrer meist sehr schweren Löslichkeit sehr schlecht wieder in Lösung gehen. Die ätzende Wirkung des salpetersauren Silbers geht diesen Substanzen ab. Da wir nun in der Therapie in hohem Grade auf die ätzende Wirkung des salpetersauren Silbers angewiesen sind, wird dieses Präparat von all den besprochenen nach dieser Richtung hin nicht verdrängt werden. Gegenwärtig kann wohl kaum mehr von einem Bedürfniss nach einem neuen Silberpräparat in der oben angedeuteten Richtung gesprochen werden. Kombinationen dieser Art mit verschiedenen Eiweissderivaten, welche mehr oder weniger zweckentsprechend sein werden, sind natürlich leicht möglich.

Eisen.

Eisenpräparate werden aus zwei Gründen in der Therapie verwendet. Die grösste Verwendung findet das Eisen in der Therapie als Heilmittel bei Chlorose und Anämie, wo es als Material zum Aufbaue und zur Regeneration der rothen Blutkörperchen dienen soll, oder, wie andere glauben, als Reizmittel für die Regeneration; ferner werden in der Therapie die blutstillenden Eigenschaften des Eisens, wenn auch in weit geringerem Maasse, benützt. Diese letztere Eigenschaft Blut zur Coagulation zu bringen kommt aber nur der Oxydreihe der Eisensalze zu, fehlt jedoch der Oxydulreihe vollständig.

Ueber den therapeutischen Werth der Eisenpräparate bei Chlorose zu sprechen ist hier nicht am Platze. Jedenfalls stehen die Praktiker ausnahmslos auf dem Standpunkte, dass man mit der Eisentherapie gute Erfolge zu verzeichnen hat. Eine andere Frage ist es, ob es sich

besser empfiehlt anorganische Eisenpräparate oder organische, in denen das Eisen in einer larvirten Form enthalten ist, zu verwenden. Die grosse Erfahrung der Kliniker hat gezeigt, dass für die Therapie die anorganischen Salze unter sonst gleichen Umständen mindestens dasselbe leisten, wie die organischen Präparate mit larvirtem Eisen. Die Zahl der seit langer Zeit empfohlenen Eisenverbindungen ist Legion. Diese hier eingehend zu besprechen erscheint überflüssig, da es sich meist um anorganische oder organische Salze des Eisens handelt, deren Säure ohne jede Beziehung zur Wirkung ist.

Für die Verwendung bei Chlorose und Anämie eignen sich von den Salzen die Oxydulsalze aus dem Grunde besser, weil die Oxydsalze eine ätzende Wirkung haben und aus diesem Grunde den Magen stärker belästigen als die Oxydulsalze.

Die ätzenden und den Magen belästigenden Wirkungen des Eisens, ferner die unangenehme Nebenwirkung auf die Zähne haben von jeher das Bestreben gezeitigt, unschädliche Präparate dieser Art zu gewinnen. Zum Theil wurde dieser Zweck durch die pharmaceutische Darreichungsform erreicht.

Eine Richtung ging dahin, Präparate darzustellen, in denen das Eisen in einer Form gebunden, wie im Hämoglobin selbst, dass es sich nämlich durch Schwefelammonium nicht mehr nachweisen lässt.

Vom Hämoglobin ausgehend, hat Kobert durch Reduktion mittelst Zink das sogenannte Hämol dargestellt, welcher eisenhaltige Eiweisskörper das Eisen noch in derselben Form gebunden enthält, wie das Hämoglobin, der rothe Blutfarbstoff. Die Kliniker halten jedoch daran fest, dass die verschiedenartigen Blutpräparate, sowie die rein dargestellten Hämoglobinpräparate bei ihrer therapeutischen Verwendung vor den gewöhnlichen Eisenmitteln keine Vorzüge haben.

Bunge hat in der Leber einen eigenthümlichen eisenhaltigen Eiweisskörper gefunden, welcher dadurch charakterisirt ist, dass in einer ammoniakalischen Lösung desselben Schwefelammonium unmittelbar keinen Niederschlag erzeugt.

Einen analogen Körper wollten Schmiedeberg und Marfori nach folgendem Verfahren darstellen.

Zuerst wird aus Eiweiss Alkalialbuminat erzeugt und das Albuminat ausgefällt. Man löst dieses in Ammoniak wieder auf und versetzt es mit einer mit Ammoniak neutralisirten Lösung von weinsaurem Eisen. Man erwärmt, filtrirt die Lösung und fällt mit Essigsäure aus.

Man bekommt immer ein Präparat von konstantem Eisengehalt. Im Mittel enthält die Ferratin genannte Verbindung 0,702 g Fe.

Diese Verbindung ist resorbirbar, was nach Marfori nur bei Präparaten mit organisch gebundenem Eisen möglich ist.

Der grosse Enthusiasmus mit dem diese anscheinend grosse Errungenschaft begrüsst wurde, hat sich inzwischen schon gelegt.

Aus der Darstellungsmethode ist es ja bereits ersichtlich, dass es sich um nichts anderes, als um ein Albuminateisensalz handeln kann. De Groot wies darauf hin, dass dieser künstliche Körper mit der Eisenverbindung der Leber (Bunges Hämatogen) keineswegs identisch ist, er sei vielmehr eine schwach saure zu den Eisenalbuminaten gehörige Verbindung und stimmt in seinen Eigenschaften fast vollkommen mit dialysirtem Eisenalbuminat überein. Von Bunges Hämatogen unterscheidet es sich dadurch, dass ihm durch salzsäurehaltigen Alkohol das Eisen sofort entzogen wird. Battistini erhielt gleiche Resultate bei Untersuchung dieses Ferratins. Auch in der Praxis zeigte es sich, wie zuerst an der Ziemssen'schen Klinik konstatirt wurde, dass diese Substanz keinen Vortheil vor den übrigen Eisenpräparaten besitze.

Wenn man sich bei einem vorliegenden Eisenpräparat überzeugen will, ob das Eisen in demselben organisch gebunden (larvirt) ist oder ob es sich um ein Eisensalz (organisches Eisen) handelt, bedient man sich am besten der Probe von Makallum. Diese Probe beruht auf der Verfärbung von Hämatoxylinlösungen durch Eisensalze. Man bereitet sich eine frische $^1/_2$%ige Lösung von Hämatoxylin in Wasser und setzt eine kleine Menge der zu prüfenden Substanz zu. Präparate, welche anorganische Eisenverbindungen sind, erzeugen eine blauschwarze Färbung, während die Präparate mit organisch gebundenem Eisen mit dem Hämatoxylin nicht reagiren.

Eine Prüfung mit diesem Reagens zeigt, dass das Spaltungsprodukt des Hämaglobins, das Hämatin, sowie das Ferratin aus Ochsenlebern, organische Verbindungen sind, hingegen ist das künstliche Ferratin eine anorganische Eisenverbindung, ebenso wie alle sonstigen Eisenpeptonate und Albuminate.

Warum trotzdem im künstlichen Ferratin das Eisen scheinbar larvirt erscheint, ist aber von keiner Seite genügend aufgeklärt worden. Von Interesse für dieses auffällige Verhalten des Ferratin ist, dass das Cuperatin (eine dem Ferratin nachgebildete Kupferverbindung [Kupferalbuminsäure]) auch für den Menschen im wesentlichen unbedenklich wirkt, während stearinsaures Kupfer sehr giftig ist.

Um die unangenehmen Nebenwirkungen der Eisenpräparate zu vermeiden, bedient man sich mit Vorliebe der Verbindungen des Eisens mit Eiweiss (Eisenalbuminate), (hierher gehört auch das Ferratin), Pepton (Eisenpeptonate) Albumosen (z. B. Eisensomatose). Eisensaccharate etc. [1])

Ein Eiseneiweisspräparat, welches im Magensaft ganz unlöslich und erst durch Einwirkung von Darmsaft Eisen abspaltet, soll die Eiweissverbindung des Naphtolgrün (Eisenverbindung des α-Nitro-β-naphtol-βsulfosauren Natrons) sein. Therapeutische Versuche liegen nicht vor.

Der Bedarf nach solchen Präparaten liegt bei der grossen Verwendung von Eisen darin, dass man den Magen wenig belästigende Kombinationen sucht und bei dem langen Gebrauche dieser Mittel gern abwechselt. Dieses ist der Grund der wahren Hochfluth verschiedenster Eisenpräparate, die tagtäglich „erfunden“ werden und nichts ist leichter als das.

Von sehr vorübergehendem Erfolg begleitet war die anfangs ebenfalls mit grossem Jubel erfolgte Einführung von blutstillenden Eisenverbindungen und zwar kam gleichzeitig dasselbe Präparat unter zwei verschiedenen Bezeichnungen Ferropyrin und Ferripyrin auf den Markt. Es ist dies die Doppelverbindung des Eisenchlorids mit dem Antipyrin. Es wirkte kräftig adstringirend und schwach anästhetisch. Aus dem gleichen Grunde wurde Eisenchloridchinin dargestellt. Beide verbinden mit ihrer blutstillenden Wirkung auch alle jene schädlichen Nebenwirkungen, welche dem Eisenchlorid eigen sind und die dessen Anwendung zur Blutstillung so ausserordentlich beschränken.

---

*) In jüngster Zeit wurde auch vorgeschlagen, das Eisen, sowie auch Silber und Quecksilber mit Nuclein zu verbinden, was wohl keinen Vortheil vor anderen Säuren haben kann. Man gewinnt das nothwendige Nuclein aus Hefe, indem man diese mit Alkali extrahirt und die Eiweisskörper in der mit Essigsäure angesäuerten Lösung bei 75° C coagulirt. Aus dem Filtrate wird das Rohnuclein mit saurem Alkohol gefällt. Das Nuclein wird mit Permanganat durch leichte Oxydation gereinigt. Die schwach alkalische Nucleinlösung versetzt man nun mit Salzen des Silbers, Quecksilbers oder Eisens und fällt die Lösung mit Alkohol, dem man etwas Neutralsalz zusetzt.

Arsenpräparate.

Die bekannten Wirkungen der arsenigen Säure haben mehrere Versuche gezeitigt, um Derivate der arsenigen Säure für die innere Anwendung als Ersatzmittel der Grundsubstanz selbst einzuführen. Der Versuch, die Dimethylarsinsäure $(CH_3)_2AsOOH$ als Ersatzmittel des Arsens einzuführen, sind weit hinter den gehegten Erwartungen zurückgeblieben. Die ersten Untersucher der Kakodylsäure hielten sie für ungiftig, aber sie ist als ebenso giftig anzusehen, da sie im thierischen Organismus dieselben Erscheinungen erzeugt wie die anorganischen Arsenpräparate, wohl nachdem aus der Kakodylsäure arsenige Säure entstanden. Es scheint hier ein analoges Verhalten wie beim Quecksilberdimethyl vorzuliegen. Nach Schulz ist die Kakodylsäure bei Berücksichtigung gleichen Arsengehaltes weniger giftig, wie die arsenige Säure. Es mag dies wohl auf das langsame Entstehen der arsenigen Säure aus der Kakodylsäure zurückzuführen sein, es handelt sich also nur um Verlangsamung und nicht Verringerung der Wirkung durch Eintritt der organischen Radikale in die Arsensäure. Doch zeigt die Kakodylsäure unangenehme Nebenwirkungen, da sie dem Harne, Schweisse und der Respirationsluft der Kranken einen sehr widerlichen Geruch verleiht.

Die Diphenylarsinsäure $(C_6H_5)_2AsO.OH$ ist ein ziemlich schnell wirkendes Gift und lässt sich ihrer Wirkungsweise nach, hinsichtlich der analogen Konstitution, der Dimethylarsinsäure an die Seite setzen. Die Monophenylarsinsäure scheint im Organismus langsamer, aber sonst wie die Diphenylarsinsäure zu wirken. Der Ersatz von Hydroxylen durch organische Radikale in der Arsensäure $AsO(OH)_3$ verzögert aber nur die Wirkung für so lange, bis die organische Komponente abgebaut ist, aber das Substitutionsprodukt wirkt qualitativ der Grundsubstanz gleich. Von diesen Derivaten hat nur die Kakodylsäure eine beschränkte Anwendung in der Medicin gefunden.

Das sehr moderne Verfahren, anorganische Substanzen an Eiweisskörper zu binden, hat auch den Versuch gezeitigt, eine Arsenkaseinverbindung herzustellen. Wenn man Arseniodür, -bromür oder -chlorür in Alkohol löst und auf pulvriges Kasein einwirken lässt, so erhält man Arsenkaseinate, welche auch das verwendete Halogen enthalten. Diese Arsenverbindungen enthalten das Arsen angeblich in der larvirten Form und sind alle wasser- und alkalilöslich. Ueber die praktische Bedeutung dieser Verbindungen liegen noch keine Urtheile vor, aber man muss bedenken, dass diese Verbindungen durch verdünnte Säure aus ihrer wässrigen Lösung fallen und dass diese Verbindungen

daher länger sich im Magendarmkanal aufhalten werden, als etwa arsenige Säure, die man in Form der Fowler'schen Lösung den Patienten eingiebt. Nun suchen wir bei der internen Verabreichung des Arsens möglichst rasch resorbirbare Präparate einzugeben, damit wir nur Wirkungen innerhalb des Organismus und nicht Wirkungen auf die Schleimhaut des Magendarmkanales erzielen, die wir keineswegs benöthigen und die immer schädlich sind, da es unter Umständen zur Entstehung einer Gastroenteritis kommen kann.

Aus diesem Grunde werden wir wohl annehmen können, dass es zweckmässiger ist, die arsenige Säure in einer der bekannten pharmaceutischen Zubereitungen in gelöster und leicht resorbirbarer Form zu verabreichen, als in Form von Präparaten, aus denen erst die arsenige Säure abgespalten werden muss, und die wegen ihrer schwereren Resorbirbarkeit und ihres längeren Aufenthalts im Magendarmkanal die so unerwünschten Nebenwirkungen gastroenteritischer Natur hervorrufen.

Aluminium.

Die lange bekannten adstringirenden Eigenschaften der Aluminiumsalze haben, trotzdem keine nachtheiligen Folgen und auch keine Unzukömmlichkeiten bei der Verwendung der üblichen Salze zu bemerken waren, doch Veranlassung zur Darstellung neuer adstringirender Aluminiumsalze gegeben. Von allen diesen Verbindungen kann man folgendes aussagen: Ein therapeutisches Bedürfniss nach deren Darstellung bestand und besteht nicht. Neue Eigenschaften besitzen sie nicht, da in allen Salzen Aluminium gleichmässig als Base auftritt und die verschiedenen Säuren an der Grundwirkung nichts ändern. Das gewöhnlich in der Praxis verwendete essigsaure Aluminium reicht für die gewöhnlichen Zwecke völlig aus. Der Versuch Martenson's, als Konkurrenten das Aluminium boroformicicum einzuführen, welches durch Auflösen von Thonerdehydrat in Borsäure und Ameisensäure entsteht, ist gescheitert. Auch die Versuche, geruchlose Doppelverbindungen des Aluminiums in die Praxis einzuführen, (essigsaures Aluminium riecht schwach nach Essigsäure) sind fehlgeschlagen, da gar kein Bedürfniss nach solchen Präparaten vorhanden und sie nichts Neues leisten. So wurde Boral, eine Doppelverbindung von Aluminium mit Borsäure und Weinsäure dargestellt, die leicht löslich und von

leicht säuerlichem Geschmack ist. Unter dem Namen Cutol war kurze Zeit eine Doppelverbindung des Aluminiums mit Borsäure und Gerbsäure in die Therapie eingeführt. Sie war unlöslich, von adstringirendem Geschmack und sollte die schwach antiseptischen Wirkungen der Borsäure mit den adstringirenden der Gerbsäure und der Thonerde vereinigen. Tannal hiess ein wasserlösliches Doppelsalz von Aluminium, Gerbsäure und Weinsäure. Das eben erwähnte Cutol geht mit Weinsäure eine wasserlösliche Verbindung ein (Cutolum solubile). Allen diesen Präparaten kommt naturgemäss keine bakterientödtende, aber die allen Aluminiumsalzen eigenthümliche adstringirende Wirkung zu.

Auch aromatische Säuren wurden zweckloser Weise mit Aluminium kombinirt. So sind die Salumine lösliche und unlösliche Verbindungen der Salicylsäure mit Thonerde. Sozal wurde das p-phenolsulfosaure Aluminium benannt. Es sollte antiseptische Wirkungen auslösen und vor der essigsauren Thonerde den Vorzug der Unzersetzlichkeit besitzen. Aehnlich sollte Alumnol, das naphtolsulfosaure Aluminium wirken, aber keines dieser Präparate konnte neben der essigsauren Thonerde irgend eine, wenn auch temperäre, Bedeutung erlangen.

VI. Kapitel.

Die Ichthyolgruppe.

Aus einem in Tirol vorkommenden, dem Asphalte mancher Provenienz sehr nahe stehenden bituminösen Schiefer wird theils durch Saigern, theils durch Schwelen und trockene Destillation ein Oel gewonnen, welches als Volksheilmittel in Tirol lange Zeit benützt wurde, dessen Werth als therapeutisches Agens man dann in der Wissenschaft erkannte und durch grosse Bemühungen aller Art in der Form eines wasserlöslichen sulfosauren Salzes auf die verschiedensten Gebiete der Therapie einführte.

Dieses aus bituminösem Schiefer gewonnene Oel zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass es ca. 10% fest gebundenen Schwefels enthält, dem wohl die therapeutischen Wirkungen zuzuschreiben sind. Zum grossen Theile hängen diese letzteren aber mit dem ungesättigten Charakter der Verbindungen zusammen. Dem ichthyolsulfosauren Ammon, das gegenwärtig den Namen Ichthyol trägt, kommen vorwiegend resorptionsbefördernde, reducirende und keratoplastische Wirkungen zu, welche die grosse Anwendung dieser Substanz in der Therapie der Frauenkrankheiten und Hautkrankheiten erklärt. Die Ichthyolsulfosäure wird in der Weise dargestellt, dass man das durch Destillation gewonnene Oel mit dem doppelten Quantum koncentrirter Schwefelsäure mischt, wobei unter Entwickelung von schwefliger Säure sich die Ichthyolsulfosäure bildet, die man durch Eingiessen in Wasser abscheidet, hierauf durch Lösen in Wasser und Aussalzen mit Kochsalz reinigt. Es wirft sich nun die Frage auf, wieso dem ichthyolsulfosaurem Ammon, trotzdem es ja durch die Einführung der negativen Schwefelsäuregruppe an Wirksamkeit gegenüber der wasserunlöslichen Muttersubstanz eingebüsst haben muss, trotzdem so beträchtliche Wirkungen zukommen. Es ist wohl am naheliegendsten, die therapeutischen Wirkungen des

Ichthyols nur zum geringsten Theile auf den Gehalt des Präparates an Sulfosäure zu beziehen und die eigentliche Wirkung auf die Wirkung der bei der Sulfurirung gebildeten Sulfone zu basiren. Es würde dann das eigentliche ichthyolsulfosaure Ammon gleichsam nur das Lösungsmittel für die wasserschwerlöslichen oder unlöslichen Sulfone abgeben, ähnlich, wie es das kresotinsaure Natron und Seifen für Kresole sind.

Dem Ichthyol, welches eine braunschwarze, unangenehm riechende Flüssigkeit darstellt, war der unangenehme Geruch und der unangenehme Geschmack in mancherlei Anwendung sehr hinderlich. Es wurde daher versucht, diese Eigenschaften zu beseitigen, ohne den therapeutischen Effekt der Substanz zu beeinträchtigen. Anderseits hat der beispiellos grosse Erfolg dieser Präparate, den man ja unter allen Umständen auf den fest gebundenen, nicht oxydirten Schwefel beziehen musste, Veranlassung gegeben, eine Reihe von Ersatzmitteln und Konkurrenzpräparate darzustellen, theils aus Substanzen, die schon von Natur aus festgebundenen Schwefel enthielten, theils durch Schwefeln organischer Körper.

So wurde für Ichthyol und für ihm nahe stehende künstliche sulfurirte Körper vorgeschlagen, das neutrale Salz mit Aether wiederholt zu extrahiren, in welchem Lösungsmittel das Ichthyolsulfon, ein schwefelreicher Körper, sich dann findet, welcher in Wasser unlöslich ist, sich aber in Ichthyolsulfosäure löst und auch durch Behandlung von Schwefelsäure in die Ichthyolsulfosäure weiter überführen lässt. Der Rückstand nach der Extraktion mit Aether enthält dann das eigentliche Salz der Ichthyolsulfosäure. Die elementare Zusammensetzung der so dargestellten Sulfone zeigt klar ihren ungesättigten Charakter, welcher wohl auch in Beziehung zur therapeutischen Wirkung steht.

Ein anderes Verfahren besteht darin, dass man die ichthyolsulfosauren Salze mit der doppelten Gewichtsmenge Alkohol aus dem Ichthyol extrahirt, während der Rückstand der Alkohol-Extraktion eine geruchlose Masse ausmacht, die in Wasser für sich allein nicht löslich ist, sondern erst der Gegenwart der ichthyolsulfosauren Alkalisalze bedarf, um in Lösung zu gehen. Diese neutralen, sulfoartigen Verbindungen sind aber löslich in Chloroform, Benzol und Aether. Aus den von uns mehrfach entwickelten theoretischen Gründen nehmen wir an, dass nur der wasserunlösliche Sulfonantheil der wirksame ist.

Ein fernerer Beweis dafür ist, dass, wenn man bei der Sulfurirung des ursprünglichen Oeles eine zu hohe Temperatur entstehen lässt und so mehr Sulfosäure und weniger Sulfone entstehen, man zu

einem weit weniger wirksamen und auch manchmal werthlosen Präparate gelangt.

Weiters bemühte man sich, geruch- und geschmacklose Ichthyol-Präparate darzustellen, da der eigenthümlich durchdringende Geruch dieser Substanz die Verwendbarkeit in der Praxis, insbesondere für den inneren Gebrauch, ungemein beeinträchtigte. Es wurde versucht, Ichthyol durch Oxydation mit Wasserstoffsuperoxyd geruchlos zu machen, aber es wird merkwürdiger Weise das Ichthyol durch diesen Oxydationsprocess in einen unwirksamen Körper verwandelt, was wohl auch für die angeführte Ansicht spricht. Hingegen kann man das gewöhnliche Ichthyol geruchlos machen, wenn man es bei vermindertem Drucke zum Sieden bringt und durch die Lösung des Ichthyols überhitzten Dampf leitet und gleichzeitig über die Oberfläche der siedenden Flüssigkeit ebenfalls einen kräftigen Strom von überhitztem Dampf streichen lässt. Ohne dass eine Zersetzung eintritt, geht es bei diesem Vorgang das riechende Öl völlig aus dem Präparate zu entfernen. Weiter wurde für den innerlichen Gebrauch eine unlösliche Verbindung des Eiweisses mit Ichthyol in der Weise dargestellt, dass man die Lösungen beider Substanzen durch Zusatz von Säuren fällte. Das so dargestellte geruch- und geschmacklose Ichthyoleiweisspräparat wird Ichtalbin genannt. Die angeblich günstigen Wirkungen der Ichthyolpräparate bei der Behandlung der Lungentuberkulosen und auch bei Darmerkrankungen waren der Beweggrund, Ichthyol mit Eiweiss zu kombiniren.

Man unterliess auch nicht, die so modern gewordenen Formaldehydreaktionen mit dem Ichthyol vorzunehmen. Durch Behandeln von Ichthyolsulfosäure mit Formaldehydlösung auf dem Wasserbade entsteht eine wasserunlösliche Masse, die getrocknet und gepulvert werden kann und dann geruch- und geschmacklos ist. Infolge der schweren Löslichkeit in alkalischen Flüssigkeiten kommt dieses Ichthoform genannte Präparat bei innerlicher Darreichung nur langsam zur Wirkung. Weiters wurde es als Wundantisepticum empfohlen.

Von anderer Seite wurde versucht, diese beiden Verfahren, das Ichthyol geruch- und geschmacklos zu machen, nämlich die Kombination mit Eiweiss und die Reaktion mit Formaldehyd zu vereinigen. Man löst zu diesem Zwecke Eiweiss in Wasser und trägt in diese Lösung Ichthyolsulfosäure ein. Der coagulirte Niederschlag wird nun in der Wärme mit Formaldehyd behandelt, wodann man zu einem in Säuren unlöslichen, durch Alkalien sich langsam aufspaltenden Präparat gelangt.

Weiter wurden aus dem Ichthyol durch Absättigen der freien Sulfosäure mit wirksamen Metallen Verbindungen geschaffen, die aber

wohl kaum von besonderem Werthe sind, so z. B. das Ferrichthyol, ein Ichthyol-Eisenpräparat, weiter das Ichthargan, welches 30 % Silber an stark schwefelhaltige aus der Ichthyolsulfosäure gewonnene Körper gebunden enthält. Ferner kann man das von den Sulfonen befreite Ichthyol beziehungsweise den in Alkohol löslichen Antheil, das ichthyolsulfosaure Salz zum Löslichmachen von an und für sich unlöslichen, wirksamen Substanzen benützen, worüber im Kapitel über Kresole das Nöthige nachzulesen ist. (Anytole).

Die Ersatzmittel des Ichthyols, welche alle schwefelhaltige Substanzen sind, lassen sich in zwei Hauptgruppen theilen: Entweder wurde das Hauptgewicht darauf gelegt, bestimmte von Natur aus schwefelhaltige Substanzen in wasserlösliche Sulfosäuren nach Analogie des bei der Ichthyoldarstellung eingeschlagenen Verfahrens zu verwandeln, oder man legte mit viel mehr Recht das Hauptgewicht auf den Schwefelgehalt der Verbindungen und zwar auf den Gehalt an nicht oxydirtem Schwefel und schwefelte so eine Reihe von chemischen Individuen. Leider hat man bei der Darstellung dieser Substanzen noch zu wenig Gewicht auf den ungesättigten Charakter solcher Verbindungen gelegt.

In die erste Gruppe gehört das künstlich geschwefelte Thiol. Die gesättigten Paraffine nehmen beim Erhitzen mit Schwefel keinen Schwefel in ihr Molekül auf, hingegen zeichnen sich die ungesättigten Kohlenwasserstoffe oder ein Gemenge von gesättigtem und ungesättigtem Kohlenwasserstoffe dadurch aus, dass sie beim Erhitzen unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff Schwefel gegen Wasserstoffatome austauschen.

Man kann so z. B. das Braunkohlenöl (sogenanntes Gasöl des Handels) in der Weise schwefeln, dass man bei 215° portionenweise Schwefelpulver einträgt und das Reaktionsprodukt durch Alkohol von den unveränderten Paraffinen trennt. Durch Einwirkung von koncentrirter Schwefelsäure oder Chlorsulfonsäure erhält man die Sulfosäure, die in ihrem chemischen Verhalten dem Ichthyol nahe steht. Diese Thiole lassen sich durch Dialyse von den ihnen anhaftenden anorganischen Salzen und anderen Körpern reinigen.

Man kann auch in der Weise vorgehen, dass man das Braunkohlentheeröl vorerst in Schwefelsäure sulfurirt, wobei die ungesättigten Verbindungen in Reaktion treten, die gesättigten aber nicht und die so erhaltene Sulfosäure dann durch Erhitzen mit Schwefel auf 155 Grad schwefelt. Das so dargestellte Thiol konnte trotz mancher günstigen ihm nachgerühmten Eigenschaften nicht als erstes Konkurrenzpräparat dem Ichthyol gegenüber zur Geltung gelangen. Dasselbe Schicksal theilte

mit ihm das Tumenol. Zur Darstellung dieser Substanz wurde der mehr oder weniger schwefelhaltige Rückstand, den man beim Reinigen der Mineralöle mit Schwefelsäure als sogenannten Säuretheer erhält, benützt. Dieser Säuretheer zeichnet sich durch seinen Gehalt an ungesättigten Verbindungen vortheilhaft aus. Die Darstellung der Tumenolsulfosäure und die Abtrennung des Sulfons aus den Gemengen geschieht nach den beim Ichthyol angeführten Methoden.

Auch die schwefelhaltigen Rückstände mancher Rohpetroleumsorten wurden zu dem Ichthyol analogen Sulfosäuren verarbeitet, so das Petrosulfol genannte Präparat, welches dem Ichthyol sehr ähnliche Eigenschaften zeigt.

Weiters wurde versucht, Thran, welcher ja reich an ungesättigten Verbindungen ist, zu schwefeln und das geschwefelte Produkt in üblicher Weise wasserlöslich zu machen. Zu diesem Zwecke wird Thran mit ca. 12% Schwefelblumen verrieben und auf 120° erhitzt, wobei sich ca. 10% des Schwefels mit dem Thran verbinden, während der Ueberschuss sich geschmolzen zu Boden senkt. Man giesst vom ungelösten ab und erhitzt weiter auf 240°. Durch Verseifen mit Lauge erhält man ein wasserlösliches Produkt.

Auch geschwefeltes Leinöl und Lanolin wurde in ähnlicher Absicht, jedoch nicht mit dem gleichen therapeutischen Erfolg dargestellt.

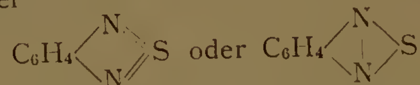
Zum Theil war der Erfolg des schwefelhaltigen Ichthyols, zum Theil auch die bekannte günstige Wirkung geschwefelter Substanzen bei einzelnen Hautkrankheiten die Veranlassung zur Darstellung einer Reihe von Substanzen, die Schwefel in fester oder lockerer Bindung enthielten, umsomehr, als der Eintritt von Schwefel in viele Verbindungen ihnen antiparasitäre Eigenschaften verleiht; jedoch blieb die Darstellung der nun zu besprechenden Präparate, denen sicher bestimmte Wirkungen zukommen, ohne den gewünschten Erfolg.

Allylsulfid $\genfrac{}{}{0pt}{}{C_3H_5}{C_3H_5}{>}S$ (Knoblauchöl) wurde mehrmals gegen Cholera empfohlen. Französische Forscher sahen bei Tuberkulösen bei subcutaner Injektion in öliger Lösung sehr gute Erfolge. Dithiokohlensaures Kalium K_2COS_2 zersetzt sich leicht unter Abspaltung von Schwefelwasserstoff; nach Unna's Ansicht sind die Schwefelpräparate nicht an sich wirksam, sondern erst durch Freiwerden von Schwefelwasserstoff, weshalb diese Substanz wirksam sein müsste. Doch hat dieses Präparat unangenehme Nebenwirkungen (Brennen, Pustelbildung).

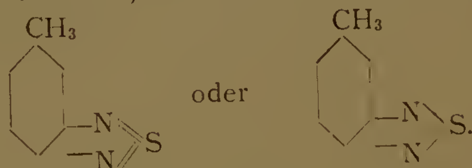
Thiosinamin (Allylthioharnstoff) $NH_2.CS.NH(C_3H_5)$ macht nach Hebra lokale Reaktion bei Lupus und anderen Leiden, steigert die

Diurese, bewirkt Nachlassen der Nachtschweisse und beschleunigt die Resorption von Exsudaten in den Geweben.

Hinsberg stellte durch Einleiten von schwefeliger Säure in geschmolzenes o-Phenylendiamin bei 140° einen schwefelhaltigen Körper dar, dem die Formel



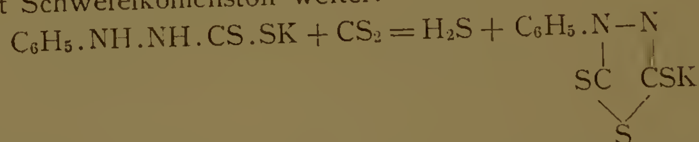
zukommt. Verwendet man statt des o-Phenylendiamin dessen homologes, das o-Toluylendiamin, so erhält man eine Substanz der Formel



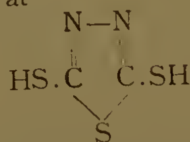
Diese sogenannten Piazothiole sind jedoch nie zu einer praktischen Verwendung gelangt.

Ebenfalls als Mittel gegen Hautkrankheiten wurde Thiodinaphtyloxyd dargestellt. Es wird Thio-β-Naphtol in alkoholischer Lösung durch Einwirken oxydirender Mittel in Thiodinaphtyloxyd übergeführt. Man oxydirt mit Ferricyankalium oder mit Jod-Jodkaliumlösung. Das Produkt ist unlöslich und geruchlos, wesshalb es wohl als Streupulver hätte Verwendung finden sollen.

Zu gleichem Zwecke wurden von Busch Thiobiazolderivate dargestellt. Man gewinnt diese, indem man Schwefelkohlenstoff mit Hydrazin oder primären Hydrazinen in alkoholischer Kalilösung erhitzt. Die Reaktion erfolgt hierbei nach folgenden Gleichungen, wobei sich zuerst das Kaliumsalz der Phenylsulfokarbazinsäure bildet. Dieses reagirt nun mit Schwefelkohlenstoff weiter.

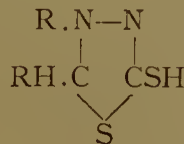


Der so entstandene Körper ist Phenyldithiobiazolonsulfhydrat. Lässt man nur Hydrazin unter gleichen Umständen reagiren, so gelangt man zu Thiobiazoldisulfhydrat

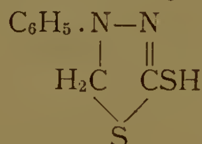


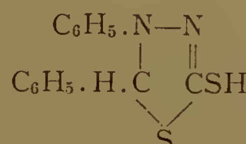
Zu den Thiobiazolinderivaten kann man gelangen, wenn man Aldehyde auf die Alkalisalze der Sulfokarbazinsäuren der allgemeinen

Formel R.NH.NH.CS.SH einwirken lässt. Man erhält stark saure Körper der allgemeinen Formel



die mit Alkalien charakteristische, wasserlösliche Salze geben. Nach dieser Methode wurden dargestellt: Phenylthiobiazolinsulfhydrat und Diphenylthiobiazolinsulfhydrat



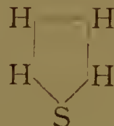


Baumann hat ebenfalls in der Absicht, einen schwefelhaltigen Ichthyolersatz synthetisch darzustellen, Schwefel auf Zimmtsäureester einwirken lassen. Wenn man Stilben (Diphenyläthylen)

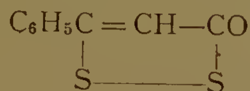


$H_5C_6 . CH{=}CH . C_6H_5$

oder analoge Verbindungen mit Schwefel erhitzt, so erhält man Thiophen



oder dessen Derivate. Analog verläuft die Reaktion, wenn man Zimmtsäure $C_6H_5 . CH{=}CH . COOH$ mit Schwefel zusammenschmilzt. Man erhält dann zwei isomere Diphenylthiophene $C_4H_2 . (C_6H_5)_2S$. In anderer Weise reagiren aber die Ester der Zimmtsäure, insbesondere der Zimmtsäureäthylester $C_6H_5 . CH{=}CH . COO . C_2H_5$. Man erhält hierbei schwefelhaltige Körper, die nicht mehr der Thiophenreihe angehören. Wenn man vom Zimmtsäureäthylester ausgeht, so bekommt man einen Körper, der Schwefel in lockerer Bindung enthält und als Disulfid der Thiobenzoylthioessigsäure aufzufassen ist.



Die vom Erfinder an die Darstellung dieses Körpers geknüpften Hoffnungen sind wohl aus dem Grunde nicht in Erfüllung gegangen, weil es sich bei Präparaten dieser Art, denen Ichthyolwirkungen zukommen sollen, nicht so sehr um leicht abspaltbaren Schwefel handelt, auch keineswegs um Körper, die Sulfhydrylgruppen enthalten, sondern vielmehr um Substanzen, in denen der Schwefel in fester Bindung vorkommt. Wenn man sich dieser Auffassung über die pharmakologische

Wirkung des Ichthyols und anderer Präparate anschliesst, so wird man es sehr seltsam finden, dass bis nun Niemand den einfachsten Körper unter den cyklischen Verbindungen, der Schwefel in fester Bindung enthält, das Thiophen nämlich, zum Ausgangsprodukte für die Darstellung solcher Präparate genommen hat. Umsomehr muss man darüber staunen, als man dem Thiophen sehr nahe stehende Körper synthetisch recht billig erhalten kann.

Aus klinischen Versuchen ist uns bekannt, dass einzelne Derivate des Thiophens sowie bestimmte natürliche und auch künstliche geschwefelte Kohlenwasserstoffe in ihren Wirkungen mit dem Ichthyol völlig übereinstimmen oder diese sogar in Bezug auf die schmerzstillende Wirkung, die ja nur auf den Schwefelgehalt zu beziehen ist, weit übertreffen, insbesonders aber dann, wenn man nicht den Fehler begeht, durch Einführung der Sulfosäuregruppe die Wirkung abzuschneiden.

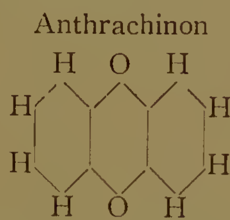
Das Zustandekommen der Wirkung ist bei den Substanzen der Ichthyolgruppe von drei Momenten abhängig, was bei der Darstellung von künstlichen Ersatzmitteln stets zu berücksichtigen ist: 1. Vom Schwefelgehalte der Verbindung. Der Schwefel muss in nicht oxydirter Form, aber fester Bindung in der Substanz vorhanden sein, keineswegs aber in Form von leicht abspaltbaren Sulfhydrylgruppen. 2. Von der ungesättigten Natur der Verbindung. Es haben sich die künstlich geschwefelten, von Haus aus ungesättigten Verbindungen in der Therapie nicht halten können und als wenig oder gar nicht wirksam erwiesen, weil beim Schwefeln der Schwefel in die doppelte Bindung tritt und so der ungesättigte Charakter der Substanz aufgehoben wird. 3. Von der cyklischen Natur der Verbindung. Die Sulfurirung ist eine überflüssige Massnahme und bewirkt nur deshalb keine völlige Vernichtung der Wirkung, weil nur ein kleiner Theil der Substanzen sulfurirt wird, welcher dann als Lösungsmittel für den nicht sulfurirten dient.

VII. Kapitel.

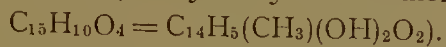
Mittel, welche auf die Darmschleimhaut wirken.

Die Untersuchungen von Tschirch haben erwiesen, dass in den Abführmitteln im engeren Sinne, in Frangula, Rheum, Senna und Aloe Derivate der Oxymethylanthrachinone

Anthrachinon



vorkommen, welche, wie auch die Oxymethylanthrachinone selbst, abführende Wirkungen in eigenartiger Weise auslösen, indem sie die Peristaltik erregen oder erhöhen. In Rheum, Senna und Frangula kommen auch Körper vor, die erst bei der Hydrolyse Oxymethylanthrachinone abspalten; so ist das Chrysophan aus Rhabarber ein glykosidisches Oxymethylanthrachinon. Bei der Betrachtung des Barbaloins $C_{16}H_{18}O_7$ im Vergleiche mit seinen Spaltungsprodukten Emodin, und dem Oxydationsprodukte Alochrysin sieht man Differenzen in der Beeinflussung der Darmperistaltik. Am energischsten wirkt Emodin, dann folgt das Oxydationsprodukt Alochrysin und in letzterer Linie steht die Chrysophansäure (Methyldioxyanthrachinon)



$$C_{15}H_{10}O_4 = C_{14}H_5(CH_3)(OH)_2O_2).$$

Da nun die Emodine Trioxymethylanthrachinone $C_{14}H_4(OH)_3(CH_3)O_2$ sind, die Chrysophansäure aber ein Dioxyanthrachinon, so sieht man, dass der Methylanthrachinonkern Bedingung ist für das Zustandekommen der ekkoprotischen Wirkung, aber, dass die Wirkung auf den Darm von der Anzahl der Hydroxyle in der Weise beeinflusst wird, dass mit Zunahme dieser Gruppen die Wirkung sich verstärkt.

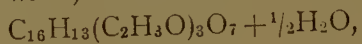
Nach Tschirchs Angaben ist es auch wahrscheinlich, dass die Stellung der Hydroxyle am Kern von Einfluss auf die Wirkung ist. Diese komplicirten Substanzen, welche nach Tschirch Träger der ekkoprotikophoren Gruppen sind, eröffnen neue Ausblicke auf synthetisch zu gewinnende Abführmittel, die frei von den unangenehmen Nebenwirkungen der Mutterdroguen, welche Anthrachinonderivate enthalten, sein werden, doch liegen bis nun synthetische Versuche dieser Art weder von Tschirch, noch von anderen Forschern vor.

Entgegen den Anschauungen Tschirch's findet Pio Marfori in den verschiedenen Droguen verschiedene Isomere des Dioxymethylanthrachinon (Chrysophansäure). Die aus Chrysarobin dargestellte Chrysophansäure ist eine ganz unschädliche Substanz, sie zeigt nach Marfori gar keine purgative Wirkung und ist in dieser Beziehung ihre Gegenwart in den Droguen ohne jede Bedeutung. Ein Oxydationsprodukt aus Chrysarobin hingegen, welches ein Gemenge verschiedener Isomeren zu sein scheint, zeigt eine energisch purgative Wirkung, während eine solche dem Chrysarobin selbst $C_{30}H_{26}O_7$ völlig abgeht.

Der Gehalt des Aloins an Hydroxylen befähigt diese abführende Substanz zur Bildung von Verbindungen, die geschmacklos und nicht so leicht (wegen seiner Hydroxylgruppen) zersetzlich sind, wie das Aloin selbst. Wenn man Formaldehyd mit einem Molekül Aloin reagiren lässt, so tritt eine Methylengruppe in zwei Hydroxyle ein, und man erhält ein Methylenderivat des Aloins, welches die gleiche Wirkung wie die Muttersubstanz zeigt.

Versetzt man eine Lösung von Aloin in Wasser mit der entsprechenden Menge 40%igen Formaldehyds, so dass 10 Kilo Aloin in 20 Kilo Wasser mit 10 Kilo 40%igen Formaldehyd zusammengebracht werden bei Gegenwart von 10 Kilo koncentrirter Schwefelsäure, so scheidet sich das Kondensationsprodukt als flockiger und harziger Niederschlag aus, der nach dem Auswaschen der Schwefelsäure pulverförmig wird.

Hans Mayer stellte Tribromaloin $C_{16}H_{13}Br_3O_7$ dar, welches viel schwächer abführend wirkt, wie Aloin und ferner Triacetylaloin



$$C_{16}H_{13}(C_2H_3O)_3O_7 + {}^1/_2H_2O,$$

welches ebenso stark ekkoprotisch wirkt, wie das reine Aloin und dabei ganz geschmacklos ist und gute Haltbarkeit zeigt.

Das Cotoin, der wirksame Bestandtheil der Cotorinde



$$CH_3O.C_6H_2(OH)_2.CO.C_6H_5$$

ein Derivat des Phloroglucins, wirkt in der Weise gegen Diarrhöen, dass es eine eigenthümliche Wirkung auf die Darmgefässe äussert. Diese

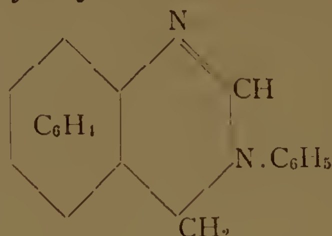
werden erweitert und zur Resorption angeregt. Doch kommen dem Cotoin keinerlei adstringirenden und keine besonderen antiseptischen Wirkungen zu. Vom Cotoin ausgehend, welches einen scharfen Geschmack hat, wird um diesen dem Präparate zu benehmen, ein Fortoin genanntes Cotoinderivat durch Einwirkung von Formaldehyd auf Cotoin dargestellt. Der Körper ist als Methylendicotoin $CH_2(C_{14}H_{11}O_4)_2$ anzusehen. Es fehlt ihm der scharfe Geschmack der Muttersubstanz und er soll auch angeblich eine kräftigere Wirkung besitzen, besonders soll die baktericide Kraft eine erhöhte sein.

Man kann behufs Herstellung geschmackloser Cotoinderivate auch so verfahren, dass man in dem Methylendicotoin einen Cotoinrest durch den Rest eines ein- oder mehrwerthigen Phenols ersetzt, wodurch zusammengesetzte Körper erhalten werden, welche als Methylencotoinphenole bezeichnet werden können. Von solchen Derivaten des Cotoins wurden beispielsweise dargestellt: Methylencotoinresorcin, Methylencotoinhydrochinon, Methylencotoinguajakol, Methylencotointannin, Methylencotoin-β-naphtol. Die Darstellung geschieht durch Lösen von Cotoin und Phenol in Eisessig, Zusatz von Formaldehydlösung und eines Gemisches von konc. Schwefelsäure und Eisessig. Man kühlt während der Reaktion und filtriert den Niederschlag ab. Die gebildeten Körper sind in Wasser unlöslich, in Alkalien löslich. Der Zusammensetzung nach müssen diese Körper die antiseptischen Wirkungen der Phenole mit den darmtonisirenden des Cotoins vereinigen.

Durch einen Zufall ist man auf synthetischem Wege zu einem Appetit reizenden Mittel gelangt. Gewöhnlich wurden in der Therapie als Appetit erregende Mittel insbesondere die Bitterstoffe verwendet, sowohl die bitteren Alkaloide wie Chinin und Strychnin, als auch die verschiedenartigen bitteren Glykoside aus Pflanzen.

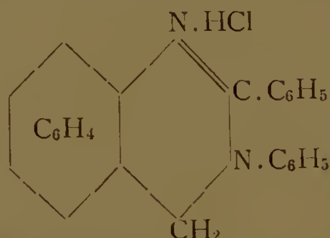
(Die intensiven Riechstoffe der Früchte und Gewürze (zumeist Ester und Terpene), sowie die Bitterstoffe und gewisse Alkaloide bewirken nach Pohl oft in kurzer Zeit ein deutliches Ansteigen der Zahl weisser Blutkörperchen im circulirenden Blut. Die Alkohole, Alkalisalze sind in dieser Richtung gar nicht, von den Metallverbindungen das salpetersaure Wismuth und das Eisenoxyd nicht regelmässig wirksam. Sie wirken verdauungsbefördernd und appetitmachend, sie sind im Stande, disponibles Nährmaterial aus den Reservestoffbehältern in den Kreislauf zu bringen und in dieser Förderung des cellulären Nährstofftransports darf wohl nach Pohl's Ansicht die so lange gesuchte Ursache der allenthalben geübten diätetischen und therapeutischen Verwendung dieser Stoffe gesucht werden.)

Paal stellte Phenyldihydrochinazolin dar.

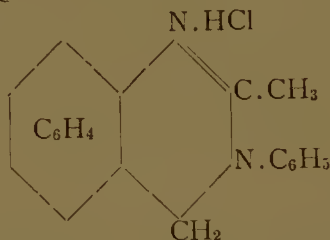


Diese Substanz wurde dargestellt in der Hoffnung, einen stark antimykotischen Körper zu erhalten. Aber bei den Thierversuchen und bei Versuchen an Menschen zeigte die Substanz nur äusserst geringe Giftigkeit und bei innerer Einnahme bitteren Geschmack und ein auffallend frühzeitiges Hungergefühl. Es ist von Interesse, dass andere von Penzoldt nach dieser Richtung hin untersuchte, dem Phenylhydrochinazolin, Orexin genannten, nahe verwandte Körper keine solchen Appetit erregenden Eigenschaften auszulösen in der Lage sind. Nach dieser Richtung wurden untersucht:

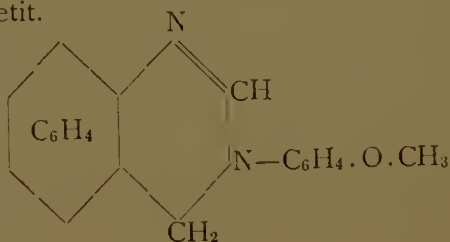
Diphenyldihydrochinazolin ist ohne jede Wirkung.



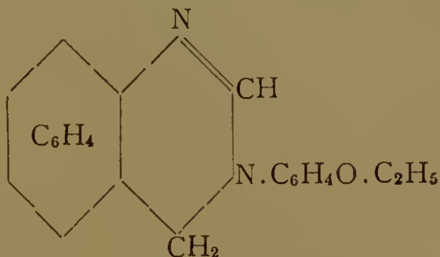
Methylphenyldihydrochinazolin ist sehr giftig. Am Menschen wurden wegen der hohen Giftigkeit keine Versuche gemacht.



Anisyldihydrochinazolin ist erheblich giftiger als Orexin, macht aber keinen Appetit.

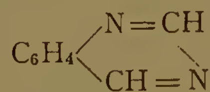


Weniger giftig als dieses, aber giftiger als Orexin ist Phenetyldihydrochinazolin, es zeigt sich eine Andeutung von Appetitsvermehrung.

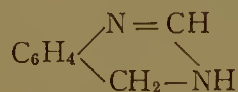


Salzsaures Tolyldihydrochinazolin ist ebenso giftig, wie Orexin, aber ohne Appetitwirkung.

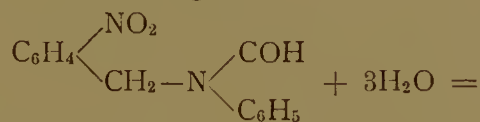
Weddige bezeichnet als Chinazolin einen Körper von der Formel

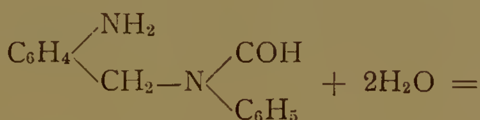


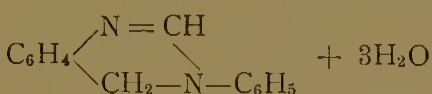
Chinazolinderivate, welche sich von einem Dihydrochinazolin ableiten



entstehen durch Reduktion des o-Nitrobenzylformanilids, o-Nitrobenzylformotoluids u. s. w. Es bildet sich intermediär die Amidoverbindung, die unter spontaner Wasserabspaltung das entsprechende Chinazolinderivat nach foldender Gleichung liefert:







Zur Darstellung des Phenyldihydrochinazolins verfährt man in der Weise, dass man o-Nitrobenzylchlorid behufs Gewinnung des o-Nitrobenzylanilins mit Anilin eine Stunde lang auf 100° erhitzt. Mit verdünnter Essigsäure entfernt man das salzsaure Anilin und das überflüssige basische Anilin und erhitzt den Rückstand mit Ameisensäure, es bildet sich das Orthonitrobenzylformanilid und nun reducirt man die Nitrogruppe zur Amidogruppe in üblicher Weise. Beim Eindampfen der wässerigen Lösung der salzsauren Base krystallisirt dann

unter Wasserabspaltung das salzsaure Phenyldihydrochinazolin heraus. Ebenso verfährt man zur Darstellung der entsprechenden p-Tolyl-, p-Anisyl- und p-Phenethylderivate. Man kann auch zu denselben Körpern gelangen, wenn man die durch Reduktion von o-Nitrobenzylanilin etc. erhaltenen Amidoderivate mit Ameisensäure erhitzt.

Die Darstellung des Orexins gelingt nun auch vom o-Amidobenzylalkohol ausgehend, wenn man auf denselben Formanilid einwirken lässt:

$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}NH_2\\ CH_2.OH\end{matrix}\right. + \left.\begin{matrix}H.(CO)\\ H\end{matrix}\right\rangle N.C_6H_5 = C_6H_4\left\langle\begin{matrix}N:CH\\ CH_2-\end{matrix}\right\rangle NC_6H_5$$

Es ist nicht nothwendig, fertiges Formanilid zu verwenden, es genügt vielmehr, den o-Amidobenzylalkohol mit Ameisensäure und Anilin oder mit ameisensauren Salzen und salzsaurem Anilin unter geeigneten Bedingungen zu kondensiren. Die Reaktion wird bei 100—130° unter Verwendung von Kaliumbisulfat, salzsaurem Anilin etc. als wasserentziehenden Mitteln ausgeführt.

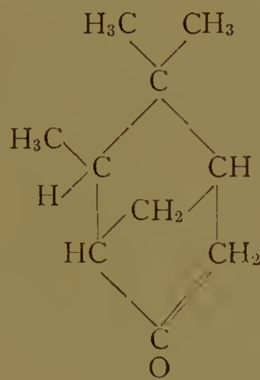
Wie das salzsaure Orexin hat sich auch die freie Base, das Phenyldihydrochinazolin, als echtes Stomachicum in der Praxis gut bewährt, doch haftet dieser Substanz der Nachtheil an, dass sie einen schlechten Geschmack besitzt. Das gerbsaure Orexin hingegen ist ein in Wasser unlösliches Pulver, dem aus diesem Grunde, ähnlich wie dem gerbsauren Chinin der Nachtheil der Muttersubstanz nicht mehr anhaftet. Die Darstellung des gerbsauren Orexins geschieht in der Weise, dass man eine wässerige Lösung von salzsaurem Orexin bei 40—50° mit einer wässerigen Gerbsäurelösung mischt und durch Zusatz von essigsaurem Natron in wässeriger Lösung das gerbsaure Orexin aus der Lösung fällt.

Das erhaltene gerbsaure Orexin ist in verdünnter Salzsäure leicht löslich, was die Wirkung dieses Präparates im Magen erklärt.

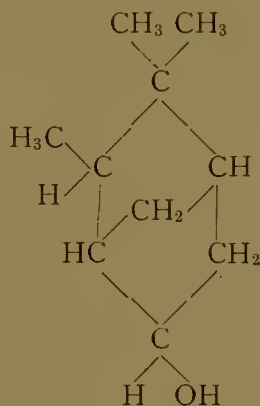
VIII. Kapitel.

Kampfer und Terpene.

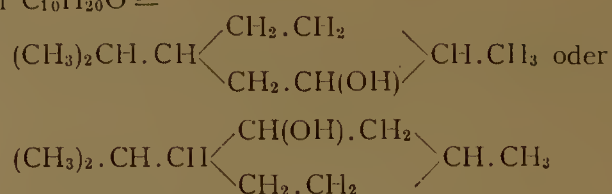
Den Körpern der Kampfergruppe kommen trotz ihrer verschiedenen chemischen Zusammensetzungen in physiologischer Hinsicht ganz ähnliche Wirkungen zu. Laureolkampfer $C_{10}H_{16}O$,



Borneol $C_{10}H_{18}O$

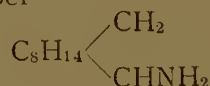


und Menthol $C_{10}H_{20}O =$



wirken alle drei stark excitirend und antiseptisch. In der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts war Kampfer in der Medicin geradezu als Allheilmittel angesehen, während die Bedeutung dieses Körpers gegenwärtig, trotz mancher vorzüglicher Eigenschaften, sehr zurückgegangen ist. Alle drei Körper stehen in ihrer Wirkung den Substanzen der Alkoholgruppe sehr nahe. Am nächsten steht ihnen das Menthol, aber mit der Verringerung der Zahl der Wasserstoffatome erhält man eine erhöhte Tendenz zur Produktion von Krämpfen cerebraler Natur. Borneol wirkt lokal weniger reizend wie Kampfer und wird auch in grösseren Dosen vertragen. Der Japankampfer ist als Keton aufzufassen, Borneol und Phenol haben je ein alkoholisches Hydroxyl.

Der Eintritt einer Amidogruppe in den Kampfer bewirkt keine Aenderung in der Qualität der Kampferwirkung, hingegen ist die Wirkung des Amidokampfers wesentlich schwächer als die des Kampfers selbst. Beim Bornilamin aber



in dem der Sauerstoff des Borneols ausgetreten, finden wir eine wesentlich stärkere Wirkung, als beim Kampfer und die herzlähmenden Wirkungen dieser Substanz treten verhältnissmässig früh in den Vordergrund. Lässt man Kampfer mit Hydroxylamin reagiren, so gelangt man zum Kampferoxim, welches auf das Herz lähmend wirkt, aber auch in eigenartiger Weise auf die Skelettmuskeln, während beim Frosch die motorischen Nervenendigungen intakt bleiben.

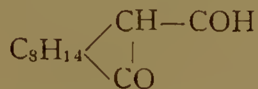
Die grosse Verbreitung, welche die Körper der Kampfergruppe früher und noch jetzt finden, hat zur Darstellung zahlreicher Derivate in dieser Gruppe geführt. Ueber die Kohlensäurederivate des Menthols findet man das Nähere im Kapitel Guajakol. Vom Borneol oder Menthol ausgehend, erhält man durch Behandlung mit Formaldehyd und Schwefelsäure farblose feste Körper, das Diborneolformal und Dimentholformal, welche beide nach der Formel $CH_2(OR)_2$ zusammengesetzt sind. Die Absicht, welche Verley dazugeführt hat, diese Präparate darzustellen,

war wohl, Derivate zu erhalten, denen die lokal irritirenden Wirkungen beider Körper, insbesondere für den internen Gebrauch, fehlen.

Der Ester des Menthols mit Valeriansäure $(CH_3)_2=CH-CH_2-COOH$ wurde Validol genannt. Er ist von ganz schwach bitterem Geschmack und die stimulirende Kraft des Menthols soll in dieser Esterbindung gesteigert sein. Der Körper riecht sehr schwach. Die Veresterung des Menthols mit Valeriansäure ist aus dem Grunde als zwecklos zu bezeichnen, weil die Wirkung der Valeriansäure nur auf ihrem eigenthümlichen Geruche beruht, welcher bei der Veresterung nicht zur Geltung kommt. Es ist übrigens gleichgiltig, welche Säure überhaupt zur Veresterung des Menthols, um seinen scharfen Geschmack zu verdecken, verwendet wird.

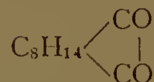
Wenn man im Kampfer ein Wasserstoffatom durch Brom ersetzt, so gelangt man zum Monobromkampfer $C_{10}H_{15}OBr$, welches Derivat in seiner Wirkung im allgemeinen mit der des nichtsubstituirten Kampfers identisch ist, aber doch mehr an das Borneol, als an Kampfer oder Menthol erinnert. Die beiden isomeren Monochlorkampfer wirken ebenso wie der Monobromkampfer und wie Kampfer selbst. Alle erregen sie das Gehirn an, rufen Konvulsionen hervor und steigern die Körpertemperatur unabhängig von den Konvulsionen. Man sieht, dass in dieser Gruppe, ebenso wie bei den Benzolderivaten, Halogensubstitutionsprodukte, in welchen Halogen Kernwasserstoff ersetzt, keineswegs von der Wirkung der Grundsubstanz qualitativ differiren, da die dem Halogen eigenthümliche Wirkung aus dem Grunde nicht in Erscheinung tritt, weil die Bindung des Halogens eine zu feste ist und es zur Abspaltung von Halogen oder Halogenwasserstoff im Organismus nicht kommt.

Im Kampfer lässt sich ein Wasserstoff der Seitenkette CH_2 durch eine Aldehydgruppe ersetzen, wenn man zu einer Lösung von Kampfer in Toluol metallisches Natrium in äquivalenter Menge zusetzt und unter Kühlung Ameisenäther einwirken lässt. Der so entstandene Kampferaldehyd

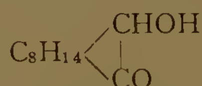


hat als solcher keine Verwendung gefunden, soll aber zur Darstellung von Kampferderivaten dienen. Auch die Kampferkarbonsäuren haben keine medicinische Anwendung gefunden, hingegen konnte man vom Kampfer durch Oxydation von Salpetersäure die Kampfersäure $C_{10}H_{16}O_4$ erhalten, welche dieselben antiseptischen Wirkungen, wie der Kampfer äussert, aber weit weniger excitirend wirkt, da die excitirende Wirkung

des Kampfers wohl auf der Methylketongruppe dieser Substanz beruht, beziehungsweise durch diese ausgelöst wird, die hier durch Oxydation verändert worden ist. Die Unlöslichkeit des Kampfers hat den Versuch gezeitigt, ein lösliches Derivat in der Weise zu erhalten, dass eine Hydroxylgruppe in das Kampfermolekül eingefügt wurde. Wenn man das Kampferchinon



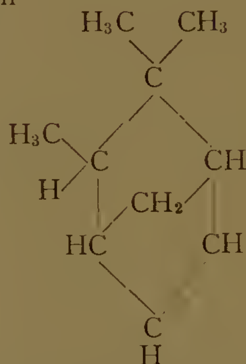
in saurer neutraler oder alkalischer Lösung reducirt, entsteht ein Oxykampfer



welcher bis zu 2% in Wasser löslich ist, aber merkwürdiger Weise ist dieser Oxykampfer in der Wirkung dem Kampfer fast entgegengesetzt. Während der Kampfer ein Erregungsmittel des Centralnervensystems ist, setzt der Oxykampfer die Erregbarkeit des Athemcentrums herab und ist auf diese Weise ein schnell wirkendes Mittel gegen Dyspnoe.

Auch Sulfosäuren des Kampfers wurden dargestellt, um Kampfer wasserlöslich zu machen. Zu diesem Zwecke wird 1 Mol. Kampfer in 2 Mol. Essigsäureanhydrid gelöst und unter starker Kühlung 1 Mol. 66° Schwefelsäure hinzugefügt. Es ist anzunehmen, dass dieses Präparat ohne Wirkung oder jedenfalls nur schwach wirksam sein wird.

Vom Terpentinöl ausgehend, welches ein Gemenge verschiedener Terpene $C_{10}H_{16}$ z. B. Pinen

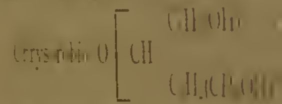


ist und als Antisepticum und Sauerstoffüberträger eine beschränkte Verwendung in der Medicin findet, hat man mehrere Derivate dargestellt in der Absicht, die reizenden Wirkungen des Terpentinöls durch Polymerisation oder Oxydation zu beseitigen und auf diese Weise Substanzen zu erhalten, welche die günstigen Eigenschaften des

Terpentinöls als Desodorans und Antisepticum besitzen, denen aber die reizenden Wirkungen der Grundsubstanz fehlen und die sich so zur internen Anwendung, insbesondere als sekretionsbeförderndes Mittel bei Bronchitis eignen. Wenn man Terpentinöl mit koncentrirter Schwefelsäure behandelt, so erhält man eine Tereben genannte Flüssigkeit, die aber nichts anderes ist, als ein Gemenge von polymeren Terpenen. In seinen Wirkungen unterscheidet sich das Tereben vom Terpentinöl nicht. Wenn man Terpentinöl mit Alkohol und Salpetersäure mischt, so erhält man Krystalle der Zusammensetzung $C_{10}H_{16} . 3H_2O$, welche dieselben Wirkungen wie das Terpentinöl besitzen, aber wenig reizend wirken. Diese Substanz wurde Terpinhydrat genannt. Durch Wasserentziehung (Kochen mit verdünnter Mineralsäure) gelangt man vom Terpinhydrat zum Terpinol, welchem ebenfalls nur Terpentinölwirkungen zukommen, das aber weniger reizend wirkt als das Terpentin selbst.

Auch ein Jodprodukt, das Jodterpin $C_{10}H_{16}J$ wurde dargestellt, welches eine Flüssigkeit bildet, die man mit Kaolin mischt und so als Streupulver verwenden kann. Doch haben alle Derivate des Kampfers und des Terpentins im Gegensatze zu ihren Muttersubstanzen nur sehr geringe Verbreitung in der Medicin gefunden, in der Terpentingruppe wohl aus dem Grunde, weil wir dort, wo es uns auf die balsamischen Wirkungen des Terpentins auf die Schleimhäute, insbesondere auf die der Respirations- und Harnwege ankommt, eine grosse Auswahl von Harzen und balsamischen Mitteln haben, denen die unangenehmen Nebenwirkungen des Terpentinöls mehr oder minder mangeln. In der Kampfergruppe hingegen hat bis nun keines der dargestellten Derivate den Kampfer selbst in seinen Wirkungen übertroffen und keines von den Derivaten hat die Anforderung, die man in der Praxis an ein Kampferderivat stellen würde, dass es wasserlöslich sei, erfüllt. Während der Oxykampfer, welcher wasserlöslich ist, statt erregend zu wirken, die Thätigkeit des Respirationscentrums herabsetzt, zeigen die Amidoderivate sowohl des Kampfers, als auch des Borneols für die Therapie unverwerthbare Wirkungen, denn der Kampfer macht eine nicht unbedeutende Erhöhung des Blutdruckes, indem er direkt auf den Herzmuskel einwirkt und so eine gewisse Analogie mit dem Digitalin zeigt. Ausserdem accelerirt er die Athembewegung. Hingegen wirken sowohl Bornilamin als auch Amidokampfer curareartig und auf das Herz verlangsamend. Amidokampfer lässt den Blutdruck unverändert, während Bornilamin denselben bedeutend erhöht, auch die Athemfrequenz wird durch Bornilamin bedeutend gesteigert. Es

wäre von Werth, ein Kampferderivat, welches wasserlöslich ist, darzustellen, das sowohl für Injektionen Verwertung finden könnte, als auch wegen der Analogie mit der Digitaliswirkung für den internen Gebrauch geeignet als Herzstimulans zu versuchen wäre. Derivate des Terpentinöles darzustellen, ist wohl ein müssiges Bemühen. Hingegen wäre es angezeigt, die wirksamen Substanzen der anderen balsamischen Mittel rein darzustellen, wie es vor kurzem bei Santalöl geschehen, und nach den bekannten Methoden die Reizwirkungen der rein dargestellten, wirksamen Principien zu coupiren, wozu Synthesen nach dem Salolprincip, sowie mit Formaldehyd und die Darstellung künstlicher Glykoside zu empfehlen wären.

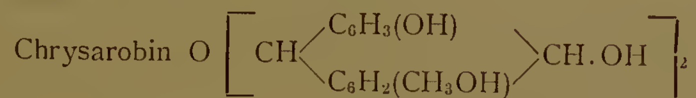


IX. Kapitel.

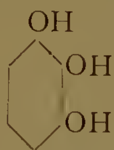
Reducirende Hautmittel.

In der Dermatologie stellt sich insbesondere bei der Behandlung der Psoriasis das Bedürfniss ein, Körper auf die Haut zu bringen, welche reducirend wirken.

Die alte Erfahrung, dass das Ararobapulver günstige Erfolge bei der Behandlung der Psoriasis zeitigt, hat Veranlassung gegeben, sich mit den chemischen Vorgängen bei Anwendung dieses Präparates zu beschäftigen. Das Ararobapulver besteht zum grössten Theile aus einer Chrysarobin genannten Substanz, welche bei Gegenwart von Alkalien, aber auch ohne diese aus der Luft Sauerstoff aufnimmt und sich hierbei in Chrysophan verwandelt



Das Chrysophan ist als ein Dioxymethylanthrachinon anzusehen, dessen verschiedene Stellungen noch nicht sichergestellt sind. Die Erkenntniss, dass beim Chrysarobin wesentlich die Sauerstoffgierigkeit der Substanz, die eigenthümlich therapeutische Wirkung ausübt, hat natürlich die Möglichkeit geboten, eine Reihe anderer Substanzen, welche sich ebenfalls sehr gierig mit Sauerstoff verbinden, zu dem gleichen Zwecke zu verwenden. So hat insbesondere das Pyrogallol



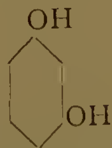
aus dem gleichen Grunde eine ausgebreitete Verwendung gefunden. Nun kommen aber sowohl dem Chrysarobin als auch dem Pyrogallol auch hautreizende Wirkungen zu. Es haben sich naturgemäss nun zweierlei Bestrebungen geltend gemacht. Die eine Richtung war be-

strebt, die schädlichen Nebenwirkungen des Chrysarobins und des Pyrogallols durch chemische Veränderungen zu beseitigen, während die andere es sich zur Aufgabe machte, unter der grossen Reihe von reducirend wirkenden Substanzen aus den verschiedensten chemischen Gruppen solche auszusuchen, welche reducirende Wirkungen mit möglichster Reizlosigkeit vereinigen.

Unna schlug vor, statt des Pyragallols das oxydirte Parapyrogallol, welches man durch Einwirkung von atmosphärischer Luft und Ammoniak erhält bei der Psoriasis zu benützen, indem er annahm, dass das Pyrogallol nicht als solches wirke und seine therapeutischen Effekte nicht so sehr die Folge eines Reduktionsprocesses der Hautelemente seien, als vielmehr im wesentlichen auf der Wirkung des Oxydationsproduktes selbst beruhen; dem oxydirten Pyrogallol gehen aber die reizenden Wirkungen des Pyrogallols selbst ab. Anders verhält es sich aber beim Chrysarobin. Das Oxydationsprodukt des Chrysarobins, das Chrysophan, wirkt nicht so, wie das Chrysarobin und nicht wie das oxydirte Pyrogallol. Hier scheint also ein grundsätzlicher Gegensatz zu bestehen, wenn sich die Angaben von Unna als richtig erweisen.

Ein anderer Weg war gegeben, durch den gewöhnlichen Vorgang, einige von den reaktionsfähigen Hydroxylgruppen des Chrysarobins, des Pyrogallols und ähnlicher Körper zu verschliessen. So wurde vorgeschlagen aus dem Chrysarobin das Di- und Tetraacetat darzustellen. Da bei der Acetylirung des Chrysarobins nach Liebermann sich ein Hexaacetylprodukt, das unlöslich ist, bildet, bedient man sich mit Vortheil, um lediglich niederere Acetylprodukte zu erhalten eines Verdünnungsmittels. Man kann mit Acetylchlorid oder Anhydrid kochen, oder mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in Xylol oder Eisessiglösung.

Das Tetraacetat des Chrysarobins, Lenirobin genannt, reizt die Haut viel weniger als das Chrysarobin und hat den Vortheil, die Wäsche nicht so zu beschmutzen. Das Triacetat, Eurobin genannt, unterscheidet sich hingegen in seinen therapeutischen Effekten nicht wesentlich von der Grundsubstanz selbst. Ebenso wurden aus dem Pyrogallol und dem ihm nahestehenden Resorcin



Acetylderivate in gleicher Absicht dargestellt.

Die Darstellung des Triacetylpyrogallols geschieht am besten durch Erhitzen von Pyrogallol mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat. Bei

der Einwirkung von Acetylchlorid auf Pyrogallol entsteht nämlich neben den Acetaten des Pyrogallols Gallacetophenon $C_6H_2(CH_3.CO)(OH)_3$ und seine Derivate.

Pyrogallolmonoacetat erhält man durch Erwärmen von Pyrogallol in Eisessig mit der entsprechenden Menge Essigsäureanhydrid. Nach Abdestilliren der Essigsäure hinterbleibt das gewünschte Produkt. Ebenso erhält man den Körper durch Einwirkung von Acetylchlorid auf eine Eisessiglösung von Pyrogallol. Schliesslich kann man ihn am einfachsten durch Zusammenbringen von Pyrogallol mit dem doppelten Gewichte Essigsäureanhydrid und Erwärmen erhalten, durch Wasser wird Pyrogalloltriacetat gefällt. Durch Zusatz einer 15 % ClNa-Lösung krystallisirt aus der Mutterlauge das Diacetat heraus. Durch Aether lässt sich nun aus der Mutterlauge das Monoacetat ausschütteln.

Monoacetylresorcin erhält man durch Acetyliren von Resorcin in Eisessig mittelst der berechneten Menge Essigsäureanhydrid oder Acetylchlorid. Nach Abdestilliren der Essigsäure hinterbleibt das gewünschte Reaktionsprodukt.

Das Triacetat, Lenigallol genannt, ist ungiftig, unlöslich und zersetzt sich erst langsam auf der erkrankten Hautfläche. Das Eugallol genannte Monoacetat ist flüssig und wasserlöslich und steht in seiner Wirkung dem Pyrogallol sehr nahe. Statt der Acetylgruppen kann man auch Salicylgruppen in die Hydroxyle einführen und man erhält so ein Disalicylat, Saligallol genannt, welches harzig ist und angeblich eine äusserst milde Wirkung äussert. Es ist sehr fraglich, ob das Eurisol genannte Monoacetat des Resorcins, welches ölig ist, günstige Wirkungen äussert, um so mehr als es nicht ganz sicher ist, ob dem Resorcin selbst bei den erwähnten Hautkrankheiten solche Wirkungen zukommen. Resorcin zeigt vielmehr schwach ätzende Eigenschaften. Ferner wurde versucht, noch andere Verbindungen des Pyrogallols, denen die reizende Wirkung der Grundsubstanz abgeht, darzustellen. So wurde das Gallanol, Gallussäureanilid



$$C_6H_2.(OH)_3.CO.NH.C_6H_5 + 2H_2O$$

empfohlen. Diese Substanz wirkt reducirend, macht keine Flecken, ist farblos und hat neben der reducirenden Wirkung noch eine antifermentative. Auch das Gallacetophenon $CH_3.COC_6H_2(OH)_3$, welches aber weniger gut wie Pyrogallol wirkt, wurde bei Psoriasis empfohlen. Es hat vor dem Pyrogallol den Vorzug, dass es die Wäsche nicht schmutzt. Da es sich beim Chrysarobin und Pyrogallol wesentlich um die Sauerstoffgierigkeiten bei ihrer therapeutischen Anwendung handelt, so konnte natürlich eine Reihe anderer Substanzen

hier zur Anwendung gelangen. So schlug Liebermann vor, aus verschiedenen Farbstoffen ähnlich sauerstoffgierige Körper zu machen, indem er durch Reduktion Leukoverbindungen der Farbstoffe herstellte. So ein Körper war das kurze Zeit in Gebrauch stehende Anthrarobin

$$C_6H_4\langle{}^{COH}_{CH}\rangle C_6H_2(OH)_2$$

welches durch Reduktion von Alizarin

$$C_6H_4\langle{}^{CO}_{CO}\rangle C_6H_2(OH)_2$$

entsteht, eine ungiftige Substanz, die meist unverändert, zum Theil wieder zum Alizarin oxydirt, den Organismus verlässt. Auch das salzsaure Hydroxylamin $NH_2(OH)HCl$, welches ja für internen Gebrauch viel zu giftig, wurde von Binz als Ersatzmittel des Chrysarobins um so mehr empfohlen, da es keine färbenden Eigenschaften besitzt, was ja in der dermatologischen Praxis von nicht zu unterschätzendem Werth ist. Wie das Hydroxylamin wurde das Acetylphenylhydrazin

$$C_6H_5.NH.NH.CO.CH_3$$

welches ja ebenfalls stark reducirend wirkt, für diese Behandlung kurze Zeit verwerthet. Aber es ist kaum anzunehmen, dass durch die Einführung eine Acetylgruppe das Phenylhydrazin seine ekzemerregenden und sonst schädlichen Eigenschaften für die Haut verloren haben soll.

X. Kapitel.

Glycerophosphate.

Das Lecithin, welches in einer Reihe von Organen, insbesondere aber in den Geweben des Nervensystems vorhanden ist und anscheinend physiologisch eine grosse Rolle bei der Thätigkeit dieser Organe spielt, ist als ein Ester des Cholins, also des Oxyäthyltrimethylammoniumhydroxyds mit der Distearylglycerinphosphorsäure aufzufassen

$$\begin{array}{l} CH_2.O-C_{18}H_{35}O \\ \dot{C}H.O-C_{18}H_{35}O \\ \dot{C}H_2.O-\underset{\displaystyle OH}{\underset{|}{PO}}-O.\left.\begin{array}{l} C_2H_4 \\ (CH_3)_3 \\ HO \end{array}\right\} N \end{array}$$

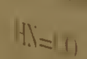
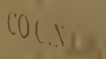
Das Lecithin spaltet die Glycerinphosphorsäure

$$\begin{array}{l} CH_2.OH \\ \dot{C}H.OH \\ \dot{C}H_2.O.PO\left\langle\begin{array}{l} OH \\ OH \end{array}\right. \end{array}$$

auf welche wir zu sprechen kommen, bei Behandlung mit Säuren wieder ab. Nach den Untersuchungen von Danilewski erzeugt Lecithin bei der Verfütterung eine starke Vermehrung der rothen Blutkörperchen und ebenso wird das Wachsthum von Warmblütlern durch Lecithin befördert. Wenn man Thiere aus demselben Wurf gleichmässig nährt und einem Theile der Versuchsthiere Lecithin zur Nahrung zusetzt, so überholen sämmtliche Lecithinthiere in wenigen Monaten ihre Altersgenossen an Körpergewicht und sind dabei auch kräftiger gebaut. Auffällig ist bei solchen Lecithinhunden die Munterkeit und frühzeitige psychische Entwickelung der Versuchsthiere. Nach Danilewski übt das Lecithin einen stimulirenden Einfluss auf bioplastische Vorgänge aus, womit die Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobins zusammenhängt, ebenso wie

die direkte Wirkung auf das sich entwickelnde Gehirn. Diese eigenthümliche Wirkung des Lecithins hat nun Veranlassung gegeben, die Glycerinphosphorsäure, welche ein Spaltungsprodukt des Lecithins darstellt und vom Organismus zum Aufbaue des Lecithins wieder verwendet werden kann, in der Therapie zu verwerthen. Lecithin wird bei der Verdauung unter Abspaltung von Glycerinphosphorsäure zerlegt, daher wäre die Möglichkeit gegeben, statt des schwer darstellbaren Lecithins die leicht zu gewinnende Glycerinphosphorsäure im gleichen Sinne zu verwenden.

Doch behaupten einzelne Autoren, dass die Glycerinphosphorsäure keineswegs im Organismus dazu verwerthet wird, Lecithin aufzubauen, weil sie nahezu vollständig in die beiden Komponenten Glycerin und Phosphorsäure bei ihrem labilen Charakter wieder zerfällt, während andere Forscher behaupten, dass ein Theil der eingegebenen Glycerinphosphorsäure im Organismus zurückgehalten wird und zur Bildung von Lecithinen und Nukleinen in den Geweben Verwendung findet. Die Glycerophosphate sollen den Stoffwechsel heben und die Assimilation fördern. Es erscheint dies nun nicht klar, ob die Glycerophosphate als solche die dem Lecithin eigenthümlichen Wirkungen auslösen oder ob sie zerfallen und die anorganische Phosphorsäure von den Geweben zur Bildung von Lecithin verwerthet wird. In letzterem Falle würde die therapeutische Anwendung der Glycerinphosphorsäure und die Darstellung der verschiedenen Verbindungen (Kalksalze, Kasein und Eiweissderivate) keinen Vortheil vor der Anwendung der anorganischen Phosphate besitzen.


XI. Kapitel.

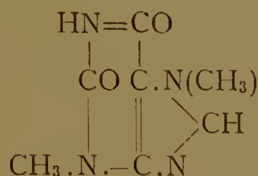
Diuretica.

Die Körper der verschiedensten Gruppen, welche diuretische Wirkungen auslösen, haben sich bis nun nicht so gruppiren lassen, dass man durch die Erkenntniss ihrer Konstitution zu neuen wirksamen Körpern gelangen könnte.

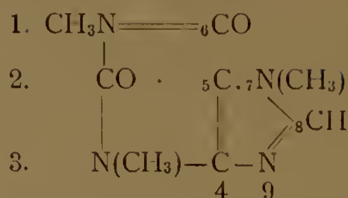
Wenn man bedenkt, dass Acthylalkohol, Harnstoff, Theobromin, Coffein, die meisten der sogenannten Gichtmittel, sowie alle Cardiotonicca diuretisch wirken, so wird man einsehen, dass hier nur dann möglich ist, auf synthetischem Wege neue Substanzen zu schaffen, wenn man eine bestimmte chemische Gruppe dieser Substanzen herausgreift.

Die Untersuchungen von Schröder haben gezeigt, dass dem Coffein zweierlei Wirkungen zukommen: eine das Centralnervensystem erregende, dem Strychnin vergleichbare, welche die Harnsekretion beeinträchtigt und eine direkte, die Niere treffende, welche durch den Eintritt einer mächtigen Harnfluth charakterisirt ist. Die centralerregende kann die auf die Niere ausgeübte in verschiedenem Grade, ja selbst völlig kompensiren.

Diese centralerregende Wirkung des Coffeins auszuschalten, war nun für die Darstellung eines sehr wirksamen Diureticums aus dem Coffein von grösster Wichtigkeit. Da zeigte es sich, dass auch das um eine Methylgruppe ärmere Xanthinderivat, das Theobromin



diuretische Wirkungen ebenso wie Coffein



besitze. Doch war der Anwendung des Theobromins, welches ja weit schwächere Wirkungen auf das Centralnervensystem zeigte wie das Coffein, seine schwere Resorbirbarkeit, die es mit dem Coffein gemeinsam hat, hinderlich.

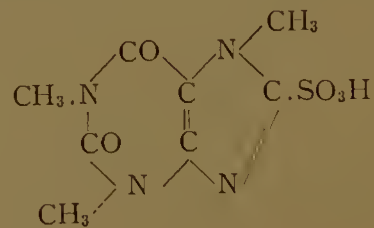
Diese Schwierigkeit wurde bei beiden Basen durch die Darstellung leicht löslicher Doppelsalze behoben. Besonders eignen sich zu diesem Zwecke Doppelsalze mit Natriumsalicylat, aber es soll zur Darstellung auch die Alkaliverbindung der Xanthinbase und nicht diese selbst verwendet werden. So ist das Diuretin Knoll dargestellt, ein leicht lösliches Doppelsalz des Theobrominnatrium und Natriumsalicylat mit einem Gehalte von 50% Theobromin. Es ist ausdrücklich zu bemerken, dass das Natriumsalicylat in keiner Beziehung zur Wirkung steht, sondern hier nur zur Darstellung eines leicht löslichen Doppelsalzes Verwendung findet.

Ein recht überflüssiges Ersatzmittel des Diuretin ist das Uropherin (Theobrominlithium-Lithiumsalicylat), da die Einführung des Lithium zur diuretischen Wirkung in keiner Beziehung steht; vielleicht wird durch die Gegenwart des Lithium die Resorptionsschnelligkeit erhöht, sonst wäre der Ersatz des Natrium durch Lithium nicht zu entschuldigen, da das Lithium ja schädliche Nebenwirkungen zeigt.

Wie mit dem Natriumsalicylat kann man auch Doppelsalze des Theobromins und Coffeins mit Natriumbenzoat darstellen.

Statt des alkalischen Diuretins wurde auch versucht, salicylsaures Theobromin, welches sauer reagirt, zu gleichem Zwecke zu verwenden.

Da es sich bei der Darstellung von Derivaten des Coffeins wesentlich auch um leicht lösliche und leicht resorbirbare Derivate handelt, wurde fast selbstverständlich auch beim Coffein durch Darstellung der Sulfosäure,

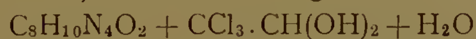


beziehentlich der Salze derselben der Versuch gemacht, zu leicht wasserlöslichen Derivaten zu gelangen. Freilich vergass man, daran zu denken, wie wesentlich abgeschwächt oder gar ganz unterdrückt die physiologischen Wirkungen durch die Einführung der Schwefelsäure in das Molekül werden.

Man erhält die Coffeinsulfosäure und deren Salze, wenn man eine wässerige Lösung von neutralen Sulfiten, wie Natriumsulfit mit Bromcoffein oder Chlorcoffein unter Druck auf ca. 150° erhitzt.

Aber wie die Nervenwirkungen, so gehen auch die diuretischen Wirkungen des Coffeins bei diesen Salzen verloren, sie zeigen eine höchst unsichere und wenig anhaltende Wirkung, zudem haben sie einen bitteren Geschmack, so dass diese Salze, Symphorole genannt, vom Arzneimittelmarkte wieder verschwinden mussten.

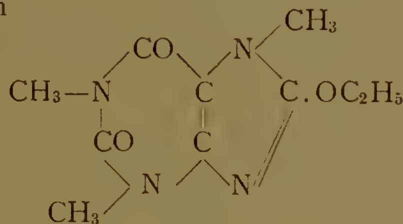
Auch der Versuch, eine Verbindung von Chloral und Coffein



$$C_8H_{10}N_4O_2 + CCl_3 . CH(OH)_2 + H_2O$$

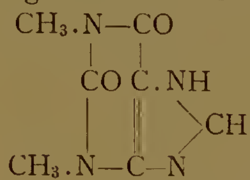
als Diureticum einzuführen, bei dem die central erregenden Eigenschaften des Coffeins durch die narkotischen des Chlorals paralysirt werden, missglückte aus dem Grunde, weil die Kombinationen mit Chloral nur die Chloralwirkungen zeigten und eine differente Wirkung neben sich nicht aufkommen liessen.

Coffeinmethylhydroxyd und Coffeidin zeigen keine deutliche Wirkung. Aethoxycoffein

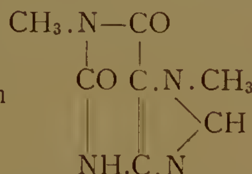


erzeugt Diurese, wirkt aber narkotisch.

Nach den Untersuchungen von Ach wirken die Dimethylxanthine am stärksten diuretisch, stärker wie Trimethylxanthin (Coffein). Unter den drei Dimethylxanthinen: Theobromin (3.7. Dimethyl 2.6. Dioxypurin), Theophyllin (1.3. Dimethyl 2.6. Dioxypurin), Paraxanthin (1.7. Dimethyl 2.6 Dioxypurin) scheint dem Theobromin die geringste diuretische Wirkung zuzukommen. Theophyllin



und Paraxanthin

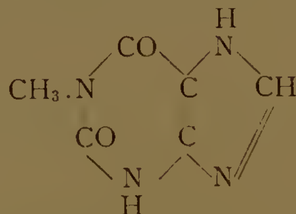


wirken beträchtlich stärker.

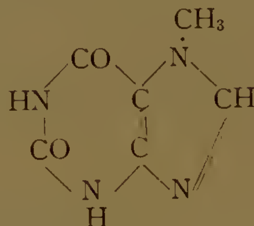
(Nach Salomon ist die Giftwirkung des Paraxanthins bis ins einzelne der des Xanthins und Theobromins ähnlich, es versetzt die Muskulatur in einen der Todtenstarre ähnlichen Zustand und vermindert die Reflexerregbarkeit bis zum allmäligen Erlöschen).

Theophyllin macht den höchsten diuretischen Effekt, doch scheint nach Anwendung von Paraxanthin die diuretische Wirkung nachhaltiger zu sein.

Von den Monomethylxanthinen wirkt 3. Methylxanthin

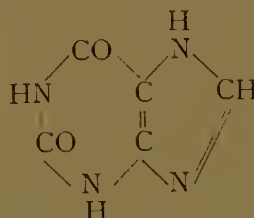


noch diuretisch, während Heteroxanthin (7. Methylxanthin)



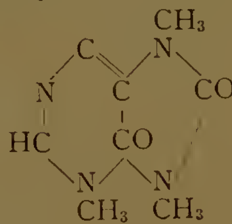
keine oder eine unbedeutende Steigerung der Harnmenge hervorruft.

Xanthin selbst



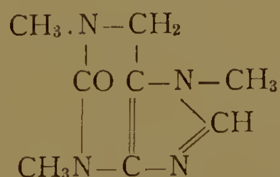
erzeugt einen kaum nennenswerthen diuretischen Effekt, hingegen kann man das Auftreten von Hämaturie beobachten.

Isocoffein (1. 7. 9 Trimethyl. 6. 8. dioxypurin)

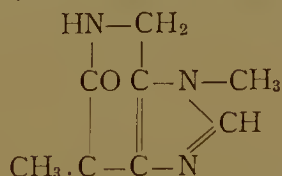


wirkt nur schwach diuretisch.

Noch mehr tritt der diuretische Effekt bei den untersuchten Monoxypurinen zurück. Desoxycoffein (1.3.7. Trimethyl-2-oxy-1.6. dihydropurin)



und Desoxytheobromin (3.7.Dimethyl-2-oxy-1.6.dihydropurin)



bewirken in grösseren Dosen eine Herabsetzung der Diurese. Desoxytheobromin zeigt noch Wirkungen, während Desoxycoffein ganz ohne Wirkung nach kleinen Dosen. Aehnlich verhalten sich ja auch Theobromin und Coffein zu einander. Desoxycoffein macht in grösseren Dosen tetanische Krampfanfälle und Tod, während dieselbe Dosis Desoxytheobromin ohne auffallende Wirkung ist. Heteroxanthin macht neben einer starken Schädigung der Nierenfunktion eine Steigerung der Reflexerregbarkeit.

Nach Ach ist die Grundbase Xanthin für die diuretische Wirkung der Xanthinderivate von untergeordneter Bedeutung. Erst die methylirten Derivate wirken diuretisch; die Methylirung an bestimmten Stellen des Purinkernes steht in inniger Beziehung zur eintretenden Diurese.

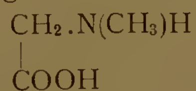
Von den einfach methylirten Xanthinderivaten wirkt Heteroxanthin (7-Methylxanthin) nur sehr wenig diuretisch, während 3-Methylxanthin viel stärkere Effekte zeitigt. Die Dimethylxanthine weisen ebenso Unterschiede auf, obgleich alle drei kräftig diuretisch wirken. Theophyllin und Paraxanthin sind dem Theobromin in ihrer Wirkung überlegen. Die Methylirung in der 1.3- und 1.7-Stellung ist demnach für die diuretische Wirkung wichtiger, als die Methylirung in 3.7-Stellung.

Eine Reihe von Substanzen, welchen neben ihren harnsäurelösenden Eigenschaften in vitro diuretische Wirkungen zukommen und die wohl hauptsächlich diesem Umstande ihre Anwendung in der Therapie verdanken, werden im Folgenden behandelt.

XII. Kapitel.

Gichtmittel.

Die Ablagerungen von Harnsäure, welche als Symptome gichtischer Erkrankung in den Gelenken vorkommen, haben zu zwei Arten von Bestrebungen geführt. Die eine Richtung suchte die Bildung von Harnsäure im Organismus überhaupt zu unterdrücken oder herabzusetzen, während es die andere als ihre Hauptaufgabe ansah, in den Organismus Substanzen einzuführen, welche bei möglichster Ungiftigkeit als Lösungsmittel für die in den Geweben abgelagerte Harnsäure dienen sollten. Schulzen hat im Jahre 1872 die Behauptung aufgestellt, dass wenn man einem Hunde neben seiner gewöhnlichen Nahrung Sarkosin



reiche, so verschwinde Harnstoff und Harnsäure völlig aus dem Harne und es bilden sich folgende zwei Körper:

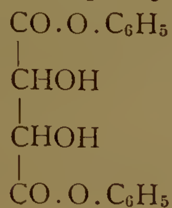
$$1.\quad NH_2.CO.N{<}^{CH_3}_{CH_2COOH}$$

$$2.\quad NH_2.SO_2N{<}^{CH_3}_{CH_2COOH}$$

Den ersten Körper kann man als einen Harnstoff auffassen, in welchem Methyl und Essigsäure substituirt sind oder als ein Sarkosin mit einem Carbaminsäurerest am Stickstoff. Die zweite Substanz ist als Sulfaminsäure aus dem Sarkosin aufzufassen. Bei Hühnern, deren Stoffwechsel in der Weise eingerichtet ist, dass als Zersetzungsprodukt stickstoffhaltiger Substanzen Harnsäure im Harne auftritt, verschwand nach Schulzens Angabe die Harnsäure völlig aus dem Harne. Auf diese Weise wäre man durch die Zufuhr von einem unschädlichen Mittel in der Lage, den Stoffwechsel in der Richtung zu beeinflussen, dass es gar nicht zur Bildung einer Substanz kommen kann, deren vermehrtes Entstehen und deren Ablagerung zu so schweren Krankheits-

erscheinungen, wie die Gicht, führt. Aber die Untersuchungen von Baumann und Mering, welche späterhin von Salkowski bestätigt wurden, zeigten, dass es nach Sarkosinzufuhr gar nicht zu der von Schulzen behaupteten Bildung von Methylhydantoinsäure komme, sondern dass vielmehr Sarkosin den menschlichen Organismus wesentlich unverändert passirt und weder beim Hunde noch beim Huhne konnten diese Forscher den von Schulzen behaupteten Effekt erzielen.

Seit jener Zeit wurde nur eine Beobachtung nach dieser Richtung hin gemacht, welche vielleicht eine Möglichkeit bietet, durch Zufuhr chemischer Substanzen die Bildung der Harnsäure herabzumindern. Weiss in Basel hat gefunden, dass die Chinasäure $C_6H_7(OH)_4.COOH$, welche in vielen Pflanzen, insbesondere in der Chinarinde und in der Kaffeebohne vorkommt und die wahrscheinlich vom Hexahydrobenzol derivirt und als Tetraoxyhexahydrobenzolkarbonsäure $C_6H(H_6)(OH)_4.COOH$ aufzufassen ist, bei ihrer Verfütterung die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure vermindert. Das Lithiumsalz der Chinasäure wurde unter dem Namen Urosin in die Therapie eingeführt. Die Piperazinverbindung der Chinasäure führt den Namen Sidonal. Diese beiden Substanzen stellen Kombinationen von harnsäurelösenden Mitteln mit einer Substanz dar, welche die Entstehung der Harnsäure im Organismus hindert. Von anderer Seite wurde vorgeschlagen, ein Kondensationsprodukt von Weinsäure und Phenol anzuwenden, welches angeblich beim Verfüttern an Fleischfresser die Harnsäureproduktion herabsetzte. Es hat sich nämlich herausgestellt, dass die Zufuhr organischer Säuren in den Organismus im allgemeinen die Menge der gebildeten Harnsäure herabsetzt und umso besser wirken solche Säuren, je grösser ihr Kohlenstoffgehalt ist. Es mag wohl darauf viel beruhen, dass von Aerzten und Laien die sogenannte Citronenkur empfohlen wird, bei welcher eine Anzahl von diesen Früchten, bezw. der ausgepresste Saft einzunehmen ist. Statt der Harnsäure erscheint bei der Verfütterung von kohlenstoffreichen, aliphatischen Säuren im Harne Oxalsäure. Ulrich Kreis empfahl nun, da nach Phenolverfütterung der Oxalsäure-Gehalt im Harn bedeutend ansteigt, Weinsäurediphenylester zu dem Zwecke zu verfüttern, um die Harnsäureproduktion im Organismus herabzudrücken. Der Weinsäurediphenylester wird dargestellt



durch Erhitzen von trockenem, neutralem Kaliumtartarat in molekularer Menge mit der doppelten molekularen Menge von Phenol und $^{4}/_{3}$ der molekularen Menge Phosphoroxychlorid. Nach 20 Stunden giesst man das Reaktionsprodukt in Wasser, wobei sich ein Oel ausscheidet, welches beim Anreiben mit absolutem Alkohol krystallinisch wird. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man den Körper schön krystallisirt. Einem ähnlichen Umstand verdankt anscheinend auch die Salicylsäure ihre Verwendung als Gichtmittel. Auch der Versuch, Saligenin für diesen Zweck zu verwerthen, wird denselben Grund haben. Es wurde besonders empfohlen, statt Saligenin selbst ein Kondensationsprodukt aus Saligenin und Gerbsäure anzuwenden. Man erhält dieses durch Einwirkung von Saligenin auf Gerbstoff in warmer salzsaurer Lösung oder durch langes Erwärmen von Salicin und Gerbstoff in salzsaurer Lösung, wobei das sich bildende Saligenin die Verbindung eingeht. Als Gerbstoff sind nur diejenigen Stoffe verwerthbar, welche bei Behandeln mit Säuren Gerbsäure, Glykose etc. abspalten, z. B. Eichengerbstoff, Chinagerbstoff, nicht aber Gerbstoffe, welche Gallussäure abspalten, wie das Tannin. Das Produkt ist wahrscheinlich Gerbsäureoxybenzylester und wurde Antiarthrin benannt. Eine Beurtheilung des Werthes dieser Substanzen, insbesondere der basischen Komponenten derselben, wird sich aus dem Folgenden leicht ergeben.

Die zweite Richtung bei der Gichtbehandlung verdankt ihren Ursprung einerseits der Beobachtung, dass die Lithiumsalze der Harnsäure an Löslichkeit alle anderen anorganischen Salze der Harnsäure übertreffen und dass die Lithium enthaltenden Säuerlinge bei der Behandlung gichtischer Affektionen gute Resultate zeitigen, anderseits verdankt sie ihre Entwickelung den Bestrebungen auf synthetischem Wege die Sperminbase C_2H_5N darzustellen, welcher von manchen Forschern eigenthümlich erregende Wirkungen auf das Nervensystem zugeschrieben werden. Die giftigen Nebenwirkungen der Lithiumsalze auf das Nervensystem zeitigten Versuche, organische, ungiftige Basen, denen harnsäurelösende Eigenschaften zukommen, zu finden, welche als Ersatzmittel der Lithiumsalze dienen konnten.

Die therapeutischen Erfahrungen haben aber gezeigt, dass die in vitro konstatirbare harnsäurelösende Wirkung von Substanzen innerhalb des Organismus nicht verwerthet werden kann. Einige Umstände participiren daran, dieses Verhalten der Harnsäure zu verursachen.

Natriumbikarbonat kann weder das Ausfallen gichtischer Konkretionen verhindern, noch deren Lösung erleichtern, selbst wenn es gelingen würde, das Blut mit demselben merklich anzureichern. Der

Grund hierfür ist nach der Erklärung von His darin zu suchen, dass durch Zusatz von einer Salzlösung zu einer zweiten die Menge des nicht dissociirten Salzes wächst (sog. Rückdrängung der Dissociation). Da nun dessen Menge durch das Löslichkeitsverhältniss begrenzt ist, so muss, wenn dieses überschritten wird, das Salz ausfallen, d. h. auf unsern Fall angewendet, die Löslichkeit des primären harnsauren Natrons wird durch die Anwesenheit eines anderen Natronsalzes vermindert.

Aber eine solche Anreicherung des Blutes mit Natriumbikarbonat ist überhaupt gar nicht ausführbar.

Die Darreichung von Kalium- und Lithiumsalzen vermehrt unter keinen Umständen die Löslichkeit des im Körper abgelagerten sauren Natronurates, weil in einer Lösung zweier Salze zunächst diejenigen Basen und Säure-Jonen zusammentreten, deren Verbindung am schwersten löslich ist. In der Regel ist dies aber das Natronsalz. Dasselbe gilt nun von den organischen Basen (Lysidin, Piperazin).

Das Lösungsvermögen aller dieser Substanzen auf Harnsäure äussert sich nur, wenn freie Harnsäure mit der Base zusammentrifft. Geschieht dies aber bei Gegenwart eines Natronsalzes, so bildet sich wieder das schwer lösliche primäre harnsaure Natron.

Die Praxis zeigt nun, dass die von der Theorie gelehrte Aussichtslosigkeit durch Zufuhr von harnsäurelösenden Basen die Harnsäure am Ausfallen zu verhindern oder Konkremente von Harnsäure oder harnsauren Salzen wieder in Lösung zu bringen, thatsächlich eintrifft. Man hat sich durch objektive Erfahrungen überzeugen lassen müssen, dass die harnsäurelösenden Mittel als solche werthlos und wenn man Wirkungen sieht, diese vielmehr durch andere Umstände verursacht sind.

Diese Mittel besitzen meist eine diuretische Mischung und diese, sowie die bei dem Genusse von lithiumhaltigen Mineralwässern eintretende Diluirung des Harnes vermehren die Ausscheidung der Harnsäure, obgleich es sich hier nicht etwa um eine Lösung der Harnsäure durch die angeführte Base, sondern vielmehr um Verdünnung des Harnes und Vergrösserung der Harnmenge handelt.

Ausser den besprochenen Wegen zu harnsäurelösenden Mitteln zu gelangen, schlug His vor Stoffe zu suchen, die in den Kreislauf gelangen und mit der Harnsäure leicht lösliche oder leicht oxydable gepaarte Verbindungen bilden. Doch ist ein Stoff dieser Art bisnun nicht gefunden worden.

Zu den oben entwickelten physikalischen Gründen der Unwirksamkeit der basischen Mittel, welche gegen die harnsaure Diathese

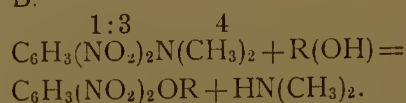
empfohlen wurden, treten noch hinzu: Die äusserst geringe Koncentration ihrer Lösungen im Organismus (1 : 54000), ferner die rasche Ausscheidung durch die Nieren und unter Umständen noch die Verbrennung der Mittel in den Geweben, durch welche letzterwähnten Faktoren eine weitere Abnahme der Koncentration des Lösungsmittels im Organismus erfolgt.

Das Piperazin wurde von Hofman erhalten durch Einwirkung von Ammoniak auf Aethylenbromid. Aus dem Basengemische wurde das Piperazin durch fraktionirte Destillation gewonnen, wobei sich nach dem Abkühlen aus der Piperazinfraktion Diäthylendiamin abscheiden liess. Bequemer lässt sich das Piperazin abtrennen, wenn man das piperazinhaltige Gemisch mit salpetriger Säure behandelt und das Piperazin



überführt. Um aus dem Dinitrosopiperazin wieder Piperazin zu gewinnen, behandelt man es mit koncentrirter Salzsäure, wobei salzsaures Piperazin entsteht oder mit Reduktionsmitteln und nachher mit Salzsäure, wobei ebenfalls das salzsaure Salz sich bildet.

Man gelangt zu reinem Piperazin auch, wenn man Dinitroso-, Dinitro-, Trinitro-, Tetranitro-, Pentanitro-, Hexanitro-Diphenylpiperazin mit der 2—4fachen Menge Natron oder Kalilauge destillirt. Durch Neutralisiren des Destillates, welches nur Piperazin enthält, gelangt man zum salzsauren Salze des Piperazins. Es werden also die tertiären, nitrirten oder nitrosirten aromatischen Amine durch Einwirkung von Alkali in Nitro- bezw. Nitrosophenole und in sekundäre Amine gespalten, z. B.



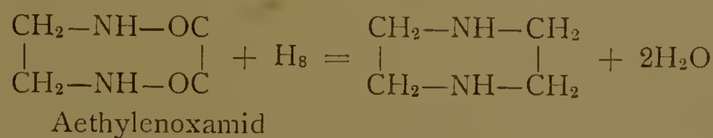
$$\overset{1:3}{C_6H_3(NO_2)_2}\overset{4}{N}(CH_3)_2 + R(OH) =$$
$$C_6H_3(NO_2)_2OR + HN(CH_3)_2.$$

Wegen der schweren Löslichkeit der Nitroprodukte ist es jedoch besser, statt dieser, welche vom Alkali nur unvollkommen zersetzt werden, die sulfurirten Basen anzuwenden, welche durch Alkali leicht aufspaltbar sind. Die chemischen Vorgänge bei dieser Reaktion lassen sich in folgende Gleichungen kleiden:

1. $(C_6H_5)_2C_4H_8N_2 + 2SO_3 = (C_6H_4SO_3H)_2C_4H_8N_2$
2. $(C_6H_4SO_3H)_2C_4H_8N_2 + 2HNO_3 =$
   $(C_6H_3.SO_3HNO_2)_2C_4H_8N_2 + 2H_2O$
3. $(C_6H_3.SO_3H.NO_2)_2C_4H_8N_2 + 4NaOH =$
   $C_4H_{10}N_2 + 2C_6H_3ONaNO_2SO_3Na.$

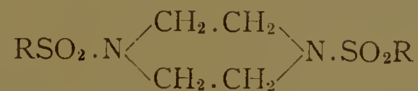
Man kann auch statt der Nitro- oder Nitrososulfosäure des Piperazins auch von den blossen Sulfosäuren der phenylirten Sulfosäuren ausgehen und durch Spalten zu Piperazin gelangen. Statt der hydrolytischen Spaltung der aromatischen Piperazinderivate lässt sich auch behufs Darstellung des reinen Piperazins die Oxydation anwenden, insbesondere bei Piperazinderivaten vom Typus des Paradioxy- und Paradiamidodiphenylpiperazins lässt sich mit chromsaurem Natron diese Spaltung gut ausführen. Es wurden die erwähnten Piperazinderivate in Schwefelsäure gelöst und in das kalte Gemisch Nitriumdichromat eingetragen. Von dem gebildeten Chinon trennt man mittels Aether, neutralisirt mit Kalk und destillirt Piperazin ab. Ist man vom Diamidodiphenylpiperazin ausgegangen, so enthält das Destillat Ammoniak. Man dampft das zu neutralisirende Destillat zur Trockne ab und trägt es in erwärmte 70°/oige Natronlauge ein. Das freie Ammoniak entweicht, während das Piperazin sich als ölige Schichte ausscheidet.

Auf anderen Wegen kann man zum Piperazin gelangen, wenn man das von Hofmann dargestellte Aethylenoxamid $C_2H_4(NH)_2.C_2O_2$ durch Reduktionsmittel, wie Zinkstaub oder Natronlauge oder metallisches Natrium, in Piperazin überführt.



Aethylenoxamid

Das zur Gewinnung von Piperazin verwendbare aromatische Disulfonpiperazid



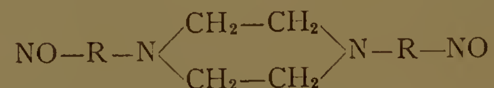
(wobei R einen Kohlenwasserstoffrest (C_6H_5, $C_6H_4.CH_3$ resp. $C_{10}H_7$) bedeutet, kann man erhalten, indem man zuerst ein aromatisches Disulfonäthylendiamin $RSO_2.NH.CH_2.CH_2.NH.SO_2R$ darstellt. Ein solches bildet sich durch Einwirkung von zwei Molekülen eines aromatischen Sulfochlorids auf ein Molekül Aethylendiamin oder durch Einwirkung von zwei Molekülen eines aromatischen Sulfoamids auf ein Molekül Aethylenchlorid oder Aethylenbromid. Die aromatischen Disulfonpiperazide bilden sich nun durch Einwirkung von einem Molekül Aethylenchlorid oder Bromid auf Disulfonäthylendiamide. Naturgemäss kann man zu den Piperazindisulfonderivaten der aromatischen Reihe auch direkt durch Reaktion von je einem Molekül eines aromatischen Sulfonamids mit Aethylenchlorid gelangen.

Aus dem so gebildeten aromatischen Disulfonpiperazid erhält man Piperazin, indem man Wasser oder eine Mineralsäure bei erhöhter Temperatur darauf einwirken lässt. Bei der Spaltung scheidet sich der Kohlenwasserstoff ab und aus dem eingedampften Rückstande wird durch Einwirkung von Lauge das freie Piperazin gewonnen. So kann man aus

Dibenzoldisulfonpiperazid,
Di-o-toluoldisulfonpiperazid,
Di-p-toluoldisulfonpiperazid,
Dixyloldisulfonpiperazid,
Di-α-naphtalindisulfonpiperazid,
Di-β-naphtalindisulfonpiperazid

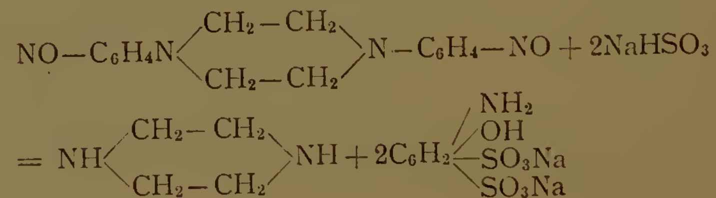
durch Wasser oder Mineralsäuren bei erhöhter Temperatur das Piperazin abspalten. Ebenso gelingt es durch Verschmelzen mit Natron unter Ueberleitung von erhitztem Wasserdampf das Piperazin frei zu machen. Auch wenn man in eine siedende amylalkoholische Suspension eines solchen Piperazids Natriummetall einträgt und die amylalkoholische Lösung mit salzsaurem Wasser aufschüttelt. Ein weiteres Verfahren zur Darstellung des Piperazins beruht auf der Beobachtung, dass sich Glykolnatrium mit Säurederivaten des Aethylendiamins bei Erhitzung zu Piperazin umsetzt. Auf diese Weise wurde Diacetyl-Oxalyl-Dibenzoyläthylendiamin, Aethylenurethan und Aethylenharnstoff durch Behandlung mit Glykolnatrium in Piperazin übergeführt. Auch auf umgekehrtem Wege durch Erhitzen der Natriumverbindungen der Säurederivate des Aethylendiamins mit wasserfreiem Glykol auf 170 bis 200° erhält man ebenfalls Piperazin. Ersetzt man das Glykol durch Aethylenbromid, so vollzieht sich die Reaktion schon bei niederer Temperatur. Die Natriumsäurederivate des Aethylendiamins erhält man, indem man Natrium entweder auf das geschmolzene Säurederivat oder auf das z. B. in Anilin, Dimethylanilin oder einem anderen Lösungsmittel gelöste Säurederivat bei Siedetemperatur des Lösungsmittels einwirken lässt.

Das Dinitrosodiphenylpiperazin und nach folgender Formel analog gebaute Körper



$$NO-R-N\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}N-R-NO$$

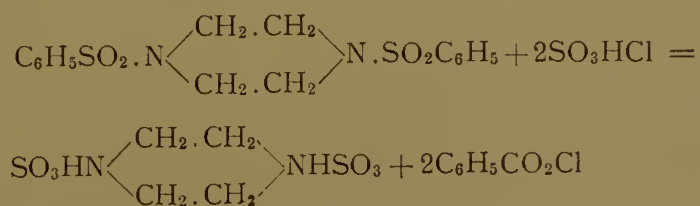
geht auch durch Kochen mit schwefliger Säure in Piperazin über:



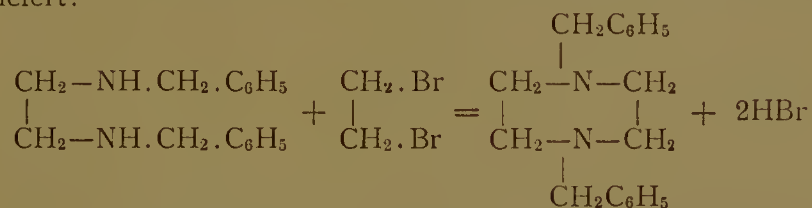
$$NO-C_6H_4N\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}N-C_6H_4-NO + 2NaHSO_3$$

$$= NH\begin{matrix} CH_2-CH_2 \\ CH_2-CH_2 \end{matrix}NH + 2C_6H_2\begin{matrix} NH_2 \\ OH \\ SO_3Na \\ SO_3Na \end{matrix}$$

Statt der Spaltung der aromatischen Disulfonpiperazide mit Salzsäure unter Druck ist es von grösserem Vortheile, die genannten Piperazide mit Schwefelsäurechlorhydrin zu erhitzen. Die Reaktion verläuft nach folgender Gleichung:



Es wurde früher erwähnt, dass man Piperazin durch Spaltung von Dinitrosodiphenylpiperazin mit Alkalien oder Säuren erhalten kann. In gleicher Weise gelingt es, Körper vom Typus des Diphenylpiperazins bei der hydrolytischen Spaltung in Piperazin überzuführen. Das Dibenzylpiperazin erhält man durch Einwirken von zwei Moleküle Benzaldehyd auf ein Molekül Aethylendiamin, wobei sich vorerst Benzylidenäthylendiamin bildet. Reducirt man dieses mit Natriumamalgam, so erhält man Dibenzyläthylendiamin, welches mit Aethylenbromid und Natriumkarbonat erhitzt Dibenzylpiperazin nach der Gleichung liefert:



Unterwirft man diesen Körper der hydrolytischen Spaltung, so gelangt man zum salzsauren Piperazin.

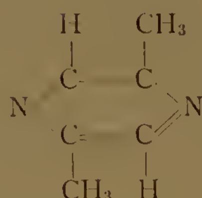
Lycetol ist weinsaures Dimethylpiperazin



es ist ebenso harnsäurelösend und völlig ungiftig, nicht hygroskopisch und besitzt, wie Piperazin, einen angenehmen Geschmack.

Stöhr hat gefunden, dass wenn man Glycerin mit Chlorammon und Ammonkarbonat destillirt, das Destillat ansäuert und mit Wasserdampf die nicht basischen Substanzen abgrenzt, man Pyrazinbasen mittels Alkali abscheiden kann. Das Basengemisch lässt sich durch fraktionirte Destillation in homologe Pyrazine und das Dimethylpyrazin in das

Dimethyläthylpyrazin trennen. Das Dimethylpyrazin hat folgende Konstitution

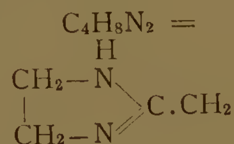


Dieses Dimethylpyrazin lässt sich nun durch Reduktion in das Dimethylpiperazin, die dem Lycetol entsprechende Base, überführen. Mit Vortheil verwendet man bei der Destillation des Glycerins statt des kohlensauren Ammons phosphorsaures Ammon.

Homologe des Pyrazins lassen sich auch durch Oxydation von Amidoaceton erhalten. Das Dimethylpyrazin erhält man z. B., wenn man Isonitrosoaceton mit Zinnchlorür und rauchender Salzsäure reducirt und alkalisch macht und Sublimat zusetzt. Durch Sublimat erfolgt nun Oxydation und durch eingeleiteten Wasserdampf lässt sich das gebildete Dimethylpyrazin übertreiben.

Unter dem Namen Lysidin wurde ein Aethylenäthenyldiamin beschrieben, welchem in vitro eine fünfmal stärkere harnsäurelösende Wirkung als dem Piperazin zukommt.

$C_4H_8N_2$ =



Nach Geppert ist diese Substanz ohne irgend welche schädliche Nebenwirkung und erhöht auch die Athemfrequenz nicht. Die Darstellung geschieht durch trockene Destillation von salzsaurem Aethylendiamin mit Natriumacetat. Das so gebildete Methylglyoxalidin lässt sich leicht von dem beigemengten Aethylendiamin trennen.

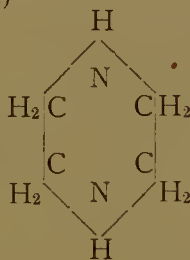
Für die Darstellung des Piperazins ist ferner von Interesse, dass die Hydrolyse aromatischer Piperazinderivate umso leichter geht, je mehr negative Gruppen in das Molekül eingeführt werden. Die Hydrolyse in saurer Lösung geht besonders leicht bei Einführung mehrerer Nitrosogruppen. Das Diphenylpiperazin nimmt nur zwei Nitrosogruppen auf. Hingegen können das Di-m-oxy-Diphenylpiperazin und seine Homologen mit Leichtigkeit vier Nitrosogruppen aufnehmen und sie spalten sich in saurer Lösung in Piperazin und in Dinitrosoresorcin.

Statt des Piperazins wurde noch versucht, das Dioxypiperazin in die Therapie einzuführen. Dieses hat annähernd das gleiche Lösungsvermögen für Harnsäure in vitro, wie Piperazin. Man gewinnt diesen Körper

aus Amidoacetal, indem man dieses in gekühlte Bromwasserstoffsäure einträgt und nach mehreren Stunden im Vakuum bei niedriger Temperatur stark eindampft. Beim Stehen erstarrt der restirirende Syrup krystallinisch. Das Endprodukt ist das bromwasserstoffsaure Salz des Dioxypiperazins.

Zu erwähnen sind noch folgende Substanzen: Das Urotropin, Hexamethylentetramin, wurde als harnsäuerelösendes Mittel empfohlen. Ebenso das Saliformin, die Salicylsäureverbindung des Hexamethylentetramins. Für alle diese basischen Körper, wie auch die in der Folge zu besprechenden, gilt das einleitend bemerkte.

Dispermin (Piperacidin)

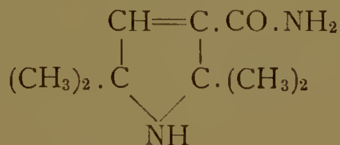


ist völlig unwirksam.

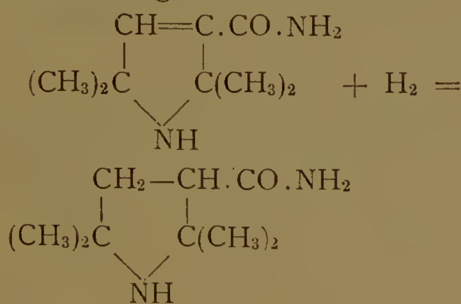
Eine neue Gruppe von Substanzen, welche als harnsäurelösende Mittel verwendet werden sollen, hat Herman Pauly dargestellt. Aus dem gleichen Grunde wie das Piperazin müssen diese nur in vitro harnsäurelösend wirkenden Substanzen als werthlos erscheinen.

Durch Einwirkung von Ammoniak auf Dibromtriacetonamin erhält man

α-Tetramethylpyrrolin-β-karbonsäureamid:



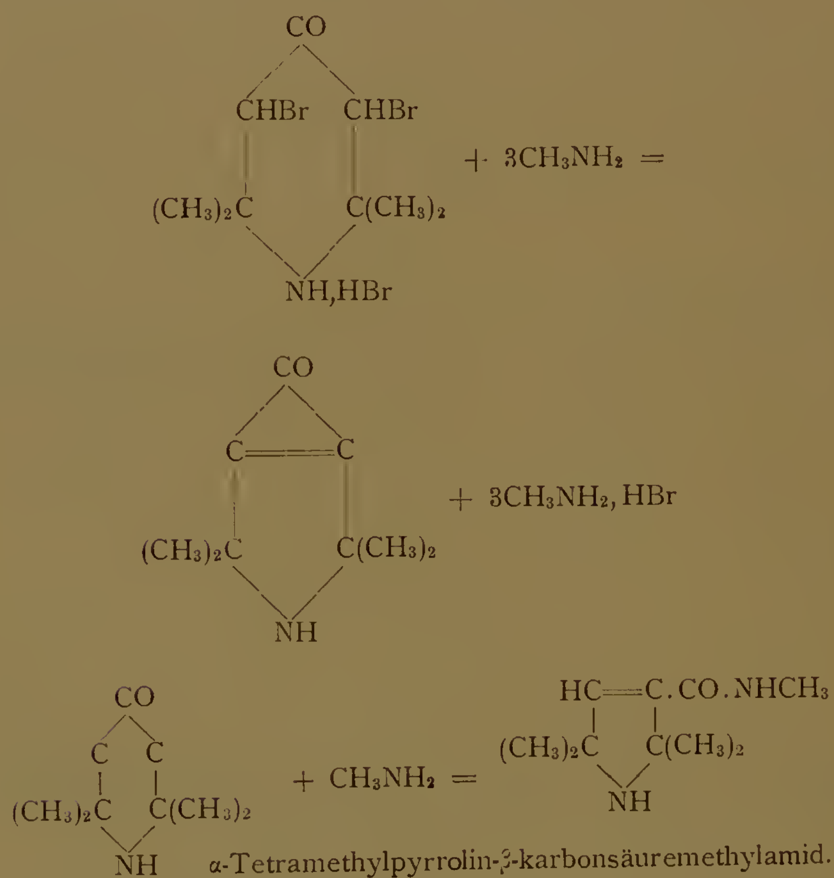
Durch Einwirkung reducirender Agentien erhält man Dihydroderivate, wobei es zur Bildung des α-Tetramethylpyrrolidin-β-carbonsäureamid nach folgender Gleichung kommt:



In gleicher Weise können die Alkylderivate des α-Tetramethylpyrrolin-β-carbonsäureamids in Pyrrolidinderivate übergeführt werden.

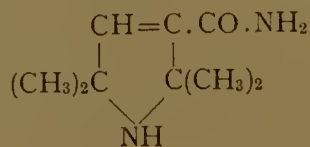
Durch Einwirkung von Jodalkyl auf die Base erhält man Alkylderivate derselben, indem Alkyl an den N im Pyrrolring tritt.

Durch Behandeln von Triacetonamin mit Brom in stark bromwasserstoffsaurer Lösung erhält man das Bromhydrat eines Dibromtriacetonamins. Dieses reagirt mit aliphatischen primären Aminen, z. B. Methylamin, indem sich alkylirte Amide einer Pyrrolinkarbonsäure nach folgenden Gleichungen bilden:

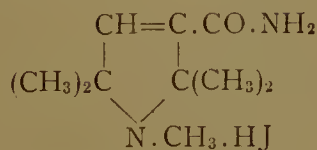


α-Tetramethylpyrrolin-β-karbonsäuremethylamid.

Die n-Alkylderivate des α-Tetramethylpyrrolin-β-karbonsäureamids

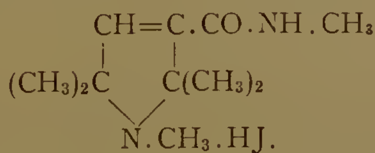


erhält man durch Einwirkung von Alkyljodid auf die Base und gelangt so zum



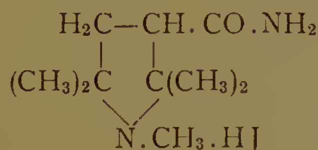
N-Methyl-α-tetramethylpyrrolin-β-karbonsäureamid.

Ebenso erhält man die n-Alkylderivate der α-Tetramethylpyrrolin β-karbonsäurealkylamide z. B.



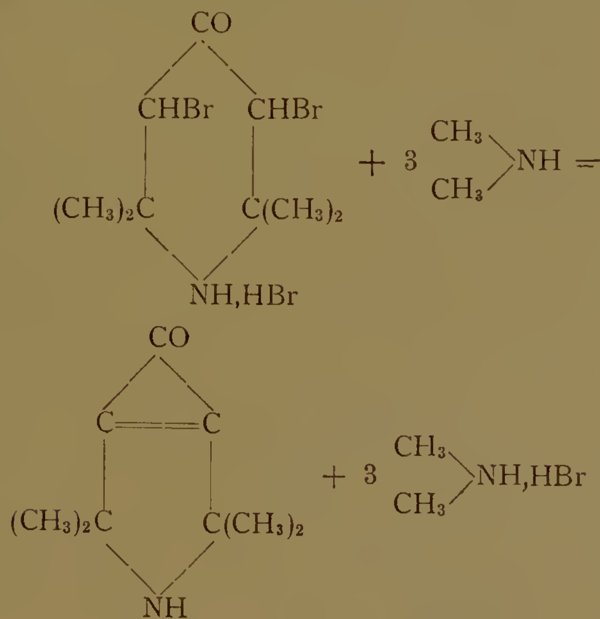
n-Methyl-α-tetramethylpyrrolin-β-karbonsäuremethylamid.

Auch die Pyrrolidinderivate lassen sich in gleicher Weise am N alkyliren und man erhält z. B.



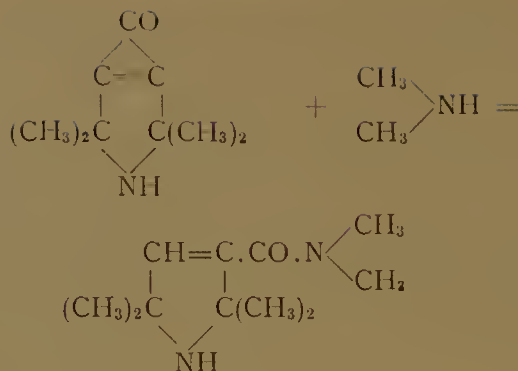
n-Methyl-α-tetramethylpyrrolidin-β-karbonsäureamid.

Wenn man bei der Synthese der Alkylamide statt primäre aliphatischer Amine sekundäre Amine der Fettreihe verwendet, so erhält man analog Dialkylamide der α-Tetramethylpyrrolin-β-karbonsäure



$$+ 3 \; (CH_3)_2NH =$$

CO / C=C / $(CH_3)_2C$ $C(CH_3)_2$ / NH $+ 3 \; (CH_3)_2NH,HBr$



α-Tetramethylpyrrolin-β-karbonsäuredimethylamid.

Die so erhaltenen Dialkylamide können durch Einwirkung von Halogenalkylen in analoger Weise, wie die Monoalkylamide am Stickstoff des Pyrrolinringes alkylirt, sowie durch Reduktionsmittel in Pyrrolidinderivate übergeführt werden.

Allen diesen Substanzen kommen harnsäurelösende Eigenschaften zu, doch ist zu bedenken, dass, abgesehen von der Nutzlosigkeit basischer Lösungsmittel für Harnsäure im Organismus, Pyrrolidinderivate keineswegs bei interner Verwendung harmlos sein dürften.

Über physiologische Versuche mit diesen Substanzen liegen bis nun keine Untersuchungen vor.



SACH-REGISTER.

Die beigesetzten Ziffern bedeuten die jeweilige Seitenzahl.

A.

B.

D.

H.

I.

K.

L.

M.

N.

O.

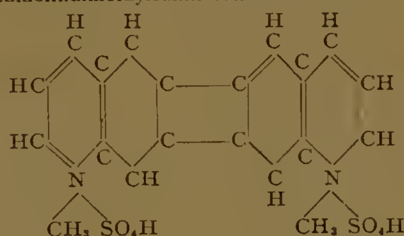
P.

Y.

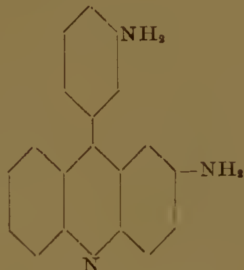
Z.

Berichtigungen.

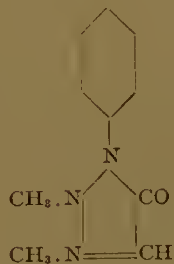
p. 67 Zeile 20 von oben statt ,,Blytyro" soll es heissen ,,Butyro".
p. 67 Zeile 27 von oben statt ,,Benzoninitril" soll es heissen ,,Benzonitril".
p. 74 Zeile 14 von oben statt ,,Parabenzoesäure" soll es heissen ,,Paraoxybenzoesäure".
p. 91 Zeile 15 von oben statt ,,$(CH_6N_7)_2$" soll es heissen,, $(C_6H_7N)_2$.
p. 96 Zeile 6 von oben zwischen ,,Methoxylgruppen stark" fehlt ,,(im Brucin)".
p. 101 Zeile 15 von oben statt ,,Alphat-" soll es heissen ,,Alpha-".
p. 120 Zeile 17 von oben statt ,,Thiophon" soll es heissen ,,Thiophen".
p. 120 Zeile 18 von oben statt ,,α-thiophenursäure" soll es heissen ,,α-Thiophenursäure".
p. 123 Zeile 1 von oben statt ,,$C_{21}H_{16}(C_2H_5H)_2N_2.JH$" soll es heissen ,,$C_{21}H_{16}(C_2H_5)_2N_2.JH$".
p. 123 Zeile 8 von oben statt ,,Tolylsäure" soll es heissen ,,Toluylsäure".
p. 123 Zeile 22 von oben statt ,,als Hydroxy" soll es heissen ,,zum Hydroxyl".
p. 144 Die Formel des Dichinolindimethylsulfat soll heissen



p. 147 Phosphin soll heissen



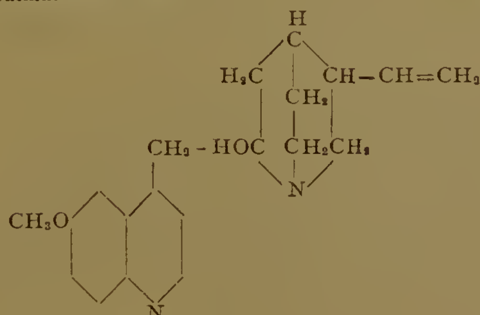
p. 148 Antipyrin soll heissen



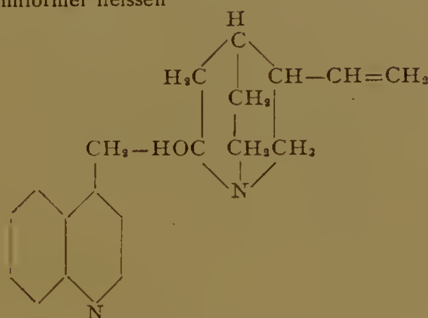
p. 149 Zeile 5 von oben statt „Phenylpyrazin" soll es heissen „Phenylpyrazon".

p. 149 Zeile 7 von oben statt „Dehydrophenylpyrazin" soll es heissen „Dehydrophenylpyrazon".

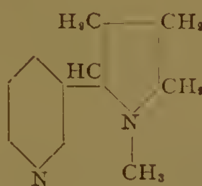
p. 163 soll die Chininformel heissen



p. 163 soll die Cinchoninformel heissen



p. 165 Nikotinformel soll heissen:



p. 204 Zeile 6 von unten statt „$OlCH_2CONH_2$ soll es heissen „$ClCH_2NH_2$".

p. 225 Zeile 2 von oben statt „Tyluyltriäthylammoniumjodid" soll es heissen „Toluyltriäthylammoniumjodid".

p. 282 Zeile 15 von unten statt „Dass die Mydriasis" soll es heissen „Dass die Erzeugung der Mydriasis".

p. 282 Zeile 10 von unten statt „Ephedrin" soll es heissen „Pseudoephedrin".

p. 364 Zeile 14 von unten statt „-Naphtol" soll es heissen „β-Naphthol".

p. 365 Zeile 4 von unten statt „Hyrozimmtsäure" soll es heissen „Hydrozimmtsäure".

p. 401 Zeile 2 von oben statt „und Substitutionsprodukte" soll es heissen „und Jodsubstitutionsprodukte".

p. 441 Zeile 10 von oben statt „Gujamar" soll es heissen „Guajamar".

